

**Wirkungen, Nebenwirkungen und EEG-Veränderungen
nach verschiedenen Psychopharmaka**

**(Eine statistische Untersuchung aus den Jahren 1973
bis 1974)**

Herta Zimmermann

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553810_0059

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Hippus

Wirkungen, Nebenwirkungen und EEG-Veränderungen
nach verschiedenen Psychopharmaka

(Eine statistische Untersuchung aus den Jahren 1973 bis 1974)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Herta Zimmermann

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München.

Berichterstatter:	Prof. Dr. J. Kugler
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. Hippus
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der Promotion:	7. 12. 1976



Meinem Vater

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Problem	1
II. Methode	3
III. Material	4
IV. Beobachtungen	4
Antidepressiva	5
Tranquillantien	27
Neuroleptika	31
Übersichtstabellen	51
V. Diskussion	58
VI. Zusammenfassung	69
VII. Literatur	71

Wirkungen, Nebenwirkungen und EEG-Veränderungen nach
verschiedenen Psychopharmaka.

I. Problem

Man bezeichnet als Psychopharmaka alle Substanzen, für die nach kurzfristiger oder langfristiger Verabreichung in methodisch einwandfreien Untersuchungen an Tieren und Menschen ein psychotroper Effekt nachgewiesen worden ist(8).

Die Psychopharmaka können in mehrere grosse Gruppen eingeteilt werden: (BENKERT und HIPPIUS 1975)

1. Psychoanaleptika

2. Psycholeptika

3. Psychodysleptika

Diesem kann die Einteilung von WIECK, ESTLER(1976) und AGNOLI(1975) angefügt werden(77, 23, 1,):

4. Antihypoxidotika und Nootropika

Die erste und zweite Gruppe werden weiter aufgegliedert:

1. a) Antidepressiva

2. a) Neuroleptika

b) Psychostimulantien

b) Tranquillantia

c) Hypnotika

In unserer Untersuchung waren die Neuroleptika, die Tranquillantien und die Antidepressiva von Bedeutung. Sie kommen in der psychiatrischen Therapie am häufigsten zur Anwendung. Diese Substanzen greifen an bestimmten Prädispositionsstellen in vielfältiger Weise in den Gehirnstoffwechsel ein und können EEG-Veränderungen wie auch klinische Nebenwirkungen hervorrufen. Aufgrund der anticholinergischen Eigenschaften der Antidepressiva stehen die vegetativen Nebenwirkungen im Vordergrund. Wegen der grossen Affinität der Neuroleptika zum extrapyramidal-motorischen System treten hingegen die extrapyramidalen Nebenwirkungen hervor.

Die durch Psychopharmaka aktivierten EEG-Tätigkeiten können in schnelle und langsame Wellen unterteilt werden. Zu den schnellen Tätigkeiten ist die vermehrte, niedrige, rasche Tätigkeit frontal und präzentral zu rechnen, die sogenannte β -Tätigkeit. Die langsamen Aktivitäten umfassen gewöhnlich folgende EEG-Veränderungen:

1. Verlangsamte Grundtätigkeit
2. Vermehrt unterlagerte, diffuse, 5-6/sec-Wellen und 3-4/sec-Wellen (Theta-Wellen),
3. bilaterale und diffuse Funktionsstörungen,
4. örtliche Störungen links oder rechts temporal,
5. S/W-Varianten.

Die induzierten EEG-Tätigkeiten sind von der chronischen (oralen) bzw. akuten (intravenösen) Medikation abhängig (11, 2, 62): Eine Substanzspezifität lässt sich nur im akuten Experiment nachweisen. Es wird auch eine Korrelation zwischen bestimmten EEG-Mustern, klinischen Merkmalen, psychopathologischer Symptomatik, therapeutischem Effekt und der Prognose beschrieben (33, 20, 16, 68, 67, 36). Eine positive Korrelation zwischen verabfolgter Dosis einer Substanz und EEG-Tätigkeiten wird von einigen Autoren bejaht (37, 71, 36, 35), von anderen aber negiert (17, 30).

Vorbemerkungen: Die biogenen Amine Noradrenalin (NA), Dopamin und Serotonin fungieren im ZNS als synaptische Transmittersubstanzen, auf die die Psychopharmaka in unterschiedlicher Weise einwirken.

Noradrenalin:

NA wird zum grossen Teil in den Granula der Nervenendigungen gespeichert und nach Entleerung passager an der postsynaptischen Membran, also am adrenergischen Rezeptor, gebunden. Die Synthese erfolgt im Neuron aus Tyrosin über DOPA und Dopamin. In den Nervenendigungen befinden sich Mitochondrien, welche Monoaminoxidase (MAO)

enthalten. Diese desaminiert das ausserhalb der Granula befindliche Noradrenalin. Wichtigste Metaboliten sind MHPG (3-Methoxy-4-hydroxy-phenylglykol) und VMA (Vanillinmandelsäure).

Dopamin:

Dopamin fungiert als Transmittersubstanz in den extrapyramidalen Kernen (BÜRKI und KANING). Dopaminmetaboliten: Homovanillinsäure (3-Methoxy-4-hydroxyphenyl-essigsäure) und 3,4-Dimethyldopamin.

Serotonin:

Über 5-Hydroxytryptophan wird aus der Aminosäure Tryptophan das Serotonin gebildet. Die MAO baut das Serotonin zu 5-Hydroxyindolessigsäure ab.

In der folgenden Untersuchung wird geprüft, ob sich bei den medikamentös behandelten Patienten ohne neurologische Ausfälle Unterschiede in der Häufigkeit von EEG-Anomalien bei einzelnen Psychopharmaka ergeben.

II. Methode

In einer retrospektiven Studie wurden die stationär behandelten Patienten der Psychiatrische Klinik der Universität München der Jahre 1973 und 1974 erfasst. Dabei ergaben sich Gruppen von Kranken, die mit bestimmten Psychopharmaka behandelt worden waren. Den visuell ausgewerteten EEG-Befunden dieser vorwiegend chronisch medikamentös behandelten Patienten wurden die EEG-Befunde von Kranken ohne Psychopharmakotherapie gegenübergestellt. In die Untersuchung wurde das Alter der Patienten und die verabfolgte Dosis des Psychopharmakons bis zum Zeitpunkt der EEG-Ableitung einbezogen. Unberücksichtigt blieb die psychopathologische Symptomatik und das Geschlecht. Lediglich am Schluss dieser Untersuchung wurde die Abhängigkeit des EEG-Rhythmus von Geschlecht und Alter in einer Tabelle dargestellt. Es wurde geprüft, bei wievielen Patienten aus den

Krankengeschichten entnommen werden konnte, ob eine oder mehrere EEG-Ableitungen erfolgten und ob es sich um normale Kurven handelte.

Daraufhin wurde untersucht, ob

- a) bei bestimmten Psychopharmaka mehr abnorme EEG-Kurven gefunden wurden als bei anderen und
- b) ob bei bestimmten Psychopharmaka besondere Funktionsstörungen auftraten.

Bei einem grossen Teil der Patienten lag keine EEG-Ableitung vor. Ihre Krankengeschichten wurden jedoch auch auf Nebenwirkungen des jeweiligen Medikamentes geprüft und ausgewertet. Die Dosis fand dabei keine Berücksichtigung. Da der Alpha-Rhythmus mit zunehmendem Alter abnimmt, wurden die EEG-Befunde sämtlicher Patienten mit und ohne Psychopharmakotherapie auf den jeweils beobachteten Rhythmus untersucht und je nach Alter und Geschlecht in vier Gruppen eingeteilt.

III. Material

In den Jahren 1973 und 1974 wurden 4709 Patienten in der Psychiatrischen Klinik der Universität München stationär untersucht. Nach Durchsicht der Krankengeschichten dieser beiden Jahrgänge wurden insgesamt 2737 Patienten ausgezählt: Davon wurden 2465 Kranke mit Psychopharmaka behandelt; 272 erhielten keine Medikamente. Von 1295 medikamentös Behandelten, 560 Frauen und 735 Männern, lagen EEG-Kurven vor: Bei 1080 Patienten wurde je ein EEG, bei 215 Patienten wurden mehrere EEG-Ableitungen angefertigt. Insgesamt konnten für die Analyse 1356 EEG-Befunde medikamentös behandelter Patienten und 272 EEG-Befunde unbehandelter zusammengestellt werden.

IV. Beobachtungen

Bei 272 im angegebenen Zeitraum untersuchten Patienten wurde ein EEG abgeleitet, ohne dass eine Pharmakotherapie vorausgegangen war. Vier (1,5%) dieser Kranken wiesen

eine abnorme EEG-Tätigkeit auf.

	Zahl der Patienten	Mittleres Alter	Mindest- Alter	Höchst- Alter
keine Medikamente	272	36,3	16	81

Tab. 1 Altersverteilung der Patienten ohne Medikamente

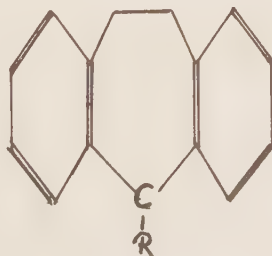
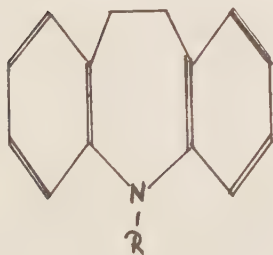
Diese 272 Kranken bilden die Vergleichsgruppe für die EEG-Auswertung der anderen 1295 Patienten mit Psychopharmakotherapie. Durch die Gegenüberstellung soll hervorgehoben werden, dass ohne Verabreichung von Psychopharmaka lediglich 1,5% der 1295 Kranken abnorme EEG-Tätigkeit gehabt hätten.

Antidepressiva

Die Antidepressiva können in drei verschiedene Substanzklassen unterteilt werden:

1. Trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva
2. Monoaminoxidasehemmer
3. Lithiumsalze

Alle trizyklischen Antidepressiva lassen sich von der Diphenylamin-Reihe oder der Diphenylmethan-Reihe ableiten.



Die hervorstechendste Eigenschaft dieser Medikamentengruppe besteht in einer Aufhellung der Stimmungslage = thymoleptische Wirkung(46). Daneben ist für einen Teil der verschiedenen Substanzen eine psychomotorisch aktivierende Wirkung unterschiedlicher Intensität charakteristisch. Anderen Verbindungen ist neben der depressionslösenden Wirkung eine dämpfende Komponente eigen. Der psychomotorisch aktivierende Effekt wird der zentralen Noradrenalinpotenzierung, der depressionslösende der Serotoninpotenzierung zugeschrieben(ITIL,41). Die Lithiumsalze entfalten keine spezifische antidepressive Wirkung. Lithiumsalze werden jedoch zur Prophylaxe der manisch-depressiven Erkrankungen verwendet. Ein direkter, zentraler Angriffspunkt ist vorhanden, jedoch noch nicht geklärt. Möglicherweise beeinflusst Lithium die Membranstabilität(75, 8).

Trizyklische Antidepressiva wirken anticholinergisch, adrenolytisch, noradrenalinpotenzierend, parasympathicomimetisch und spasmolytisch. Die katecholaminpotenzierende Wirkung beruht auf einer Hemmung der Wiederaufnahme von freigesetztem Noradrenalin in die Granula und somit Anreicherung am Rezeptor. Bei chronischer Gabe ist der "turnover" im Gehirn gesteigert(8). Da die trizyklischen Antidepressiva ebenfalls die Freisetzung von NA hemmen, muss man folgern, dass sich beim gesunden Menschen beide Effekte aufheben und deshalb keine antriebssteigernde Wirkung zu beobachten ist, und dass beim depressiven Patienten die Hemmung der Wiederaufnahme von NA überwiegt (Noradrenergischer Differenzeffekt - KANING).

Da die Monoaminoxidase das wichtigste Ferment für den Noradrenalin- und Serotoninabbau darstellt, führt die Zufuhr von MAOH zu einer Anreicherung des NA und Serotonins im ZNS. Bei den MAOH und den trizyklischen Antidepressiva kommt es zu einem Reserpinantagonismus. Bei dem tetrazyklischen Maprotilin ist eine sedativ- und aggressivitätshemmende Komponente sehr ausgeprägt, dagegen ist die noradrenalinpotenzierende und anticholinergische relativ gering (7).

1. TRIZYKLISCHE ANTIDEPRESSIVA

Clomipramin

Anafranil^R=Clomipramin aus der Diphenylamin-Reihe ist ein Antidepressivum mit antriebssteigernder Komponente, welche jedoch geringer als beim Imipramin ausgeprägt ist.

	Zahl der Patienten	Mittleres Alter	Mindest-Alter	Höchst-Alter
Anafranil ^R	17	37,8	19	59
Anafranil ^R und Kombination	12	41,8	22	84

Tab. 2 Altersverteilung der Patienten mit Clomipramin-Therapie

EEG Anafranil ^R	normal	abnorm	normal	abnorm
Anafranil ^R	17	1	94,4%	5,6%
Anafranil ^R und Kombination	8	6	57,1%	42,9%
	absolut		%	

Tab. 3 Verteilung der EEG-Befunde bei Clomipramin

Aus Tabelle 2 und 3 geht hervor, dass von 17 nur mit Anafranil^R behandelten Patienten 18 EEG vorlagen, davon war ein EEG abnorm (5,6%). 12 der Patienten wurden mit Anafranil^R und anderen Psychopharmaka behandelt, 6 (42,9%) von ihnen hatten abnorme und 8 (57,1%) normale EEG-Kurven.

Folgende EEG-Merkmale wurden festgestellt: Unregelmässige (5x) und verlangsamte Grundtätigkeit (4x); diffuse Funktionsstörungen (4x); bilaterale Funktionsstörungen (2x); vermehrte β -Tätigkeit (1x) und örtliche Störungen bds. temporal (1x).

EEG normal	6	5	4	2	5	2	1
EEG abnorm	0	1	0	1	1	1	3
Dosis mg	1-249	250-499	500-749	750-999	1000-1999	2000-2999	mehr als 3000

Tab. 4 Dosisbezug der EEG-Befunde b. Anafranil^R

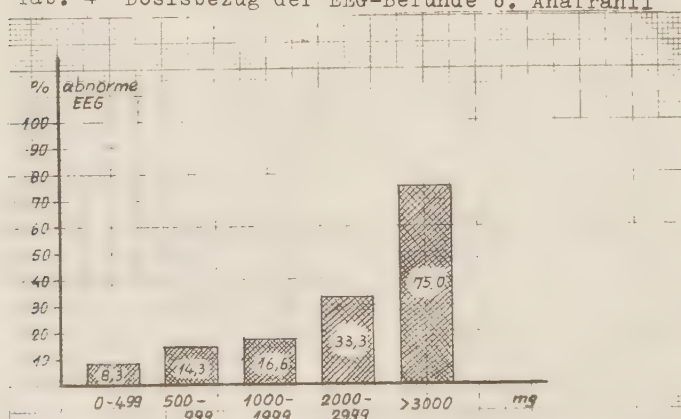


Abb. 1 Prozentuale Darstellung der abnormen EEG in Abhängigkeit von der Anafranil^R-Dosierung

Tabelle 4 und Abbildung 1 geben die Abhängigkeit abnormer EEG-Befunde von der Dosis wieder, jedoch kann wegen der geringen Anzahl abnormer EEG über eine Dosis-Wirkungsbeziehung keine sichere Aussage gemacht werden.

Nebenwirkungen:

Bei 7 (9,1%) von 77 Patienten wurden Nebenwirkungen vegetativer Art beobachtet. In Tabelle 5 sind die verschiedenen Formen prozentual dargestellt.

	absolut	%
Tachykardie	3	30
Innere Unruhe	3	30
Schwindel	1	10
Tremor	1	10
Hyperhidrosis	1	10
Brennende Schmerzen im Mund und Magen-Darmbereich	1	10
Gesamtanzl	10	100%

Tab. 5 Nebenwirkungen bei Anafranil^R-Therapie

Imipramin

Für Tofranil^R=Imipramin sind die depressionslösende und leicht psychomotorisch aktivierenden Eigenschaften charakteristisch. Dem Tofranil^R in ihren Wirkungsbereichen ähnelnde Antidepressiva werden als Antidepressiva vom "Imipramin-Typ" bezeichnet.

Aus Tabelle 6 und 7 wird die Zahl der Patienten mit alleiniger und kombinierter Imipraminbehandlung ersichtlich.

Bei jedem Patienten wurde ein EEG abgeleitet. Von insgesamt 51 EEG waren 4 abnorm, also 7,8%.

	Zahl der Patienten	Mittleres Alter	Mindest-Alter	Höchst-Alter
Tofranil ^R	30	39,1	18	63
Tofranil ^R und Kombination	21	44,4	22	68

Tab. 6 Altersverteilung der Patienten mit Imipramin-Therapie

EEG Tofranil ^R	normal	abnorm	normal	abnorm
Tofranil ^R	28	2	93,3%	6,7%
Tofranil ^R und Kombination	19	2	90,5%	9,5%

absolut

%

Tab. 7 Verteilung der EEG-Befunde bei Imipramin

EEG-Merkmale: Unregelmässige Grundtätigkeit (2x); verlangsamte Grundtätigkeit (1x); bilaterale Funktionsstörungen (1x); vermehrte, niedrige, rasche Tätigkeit frontal und präzentral (1x).

Wegen der geringen Zahl abnormer Befunde wird aus Tabelle 8 und Abbildung 2 eine eindeutige Beziehung zwischen abnormem EEG und Dosis nicht ersichtlich, jedoch kann eine positive Tendenz diesbezüglich angenommen werden.

EEG normal	13	8	3	2	7	7	4	3
EEG abnorm	1	0	0	0	2	0	0	1
Dosis mg	1-499	500-999	1000-1499	1500-1999	2000-2999	3000-3999	4000-4999	mehr als 5000

Tab. 8 Dosisbezug der EEG-Befunde bei Tofranil^R

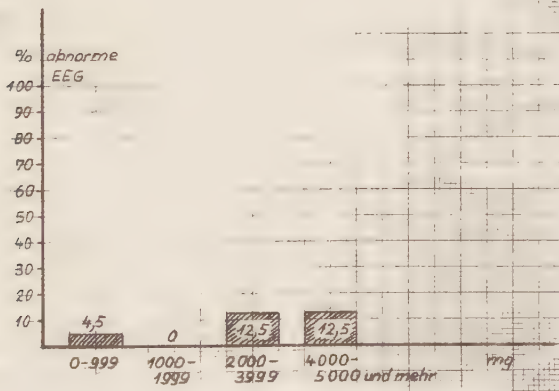


Abb. 2 Prozentuale Darstellung der abnormen EEG in Abhängigkeit von der Imipramin-Dosis

Nebenwirkungen: 122 Patienten wurden mit Tofranil^R behandelt. Bei 19 (15,6%) Patienten wurden Nebenwirkungen beobachtet. Ausser vegetativen Nebenwirkungen wurden 3 mal (2,4%) delirante Syndrome verzeichnet.

	absolut	%
Mundtrockenheit	2	14,3
Hyperhidrosis	2	14,3
Innere Unruhe	2	14,3
Harnverhalten	2	14,3
Obstipation	1	7,2
Tremor	1	7,2
Tachykardie	1	7,2
Delirantes Syndrom	3	21,4
Gesamtzahl	14	100%

Tab. 9 Nebenwirkungen bei Imipramin

Desimipramin

Beim Desimipramin=Pertofran^R ist die antriebssteigernde Komponente stark ausgeprägt. Antidepressiva mit gleichartiger Wirkung werden als Antidepressiva vom "Desimipramin-Typ" bezeichnet.

Neun mit Pertofran^R medizierte Patienten hatten unauffällige EEG-Kurven und keine Nebenwirkungen.

Amitriptylin

Präparate: Saroten^R Laroxyl^R Tryptizol^R

Amitriptylin hat depressionslösende und dämpfende Wirkung ("Amitriptylin-Typ").

	Zahl der Patienten	Mittleres Alter	Mindest- Alter	Höchst Alter
Amitripty- lin	115	46,9	20	79
Amitriptylin und Kombination	96	47,4	20	75

Tab. 10 Altersverteilung bei Amitriptylin-Therapie

	EEG			
Amitriptylin	normal	abnorm	normal	abnorm
Amitriptylin	109	12	90,1%	9,9%
Amitriptylin und Kombination	73	31	70,2%	29,8%
	absolut		%	

Tab. 11 Verteilung der EEG-Befunde b. Amitriptylin

Zu den Tabellen 10 und 11: Von 121 EEG-Befunden (alleinige Amitriptylinmedikation) waren 12 (9,9%) abnorm. Am häufigsten fiel eine verlangsamte und unregelmässige Grundtätigkeit (6x), sowie bilaterale Funktionsstörungen (5x) auf, weniger häufig örtliche Störungen bds. (1x), vermehrt unterlagerte Theta-Tätigkeit (1x) und rasche β -Tätigkeit (1x). 31 (29,8%) abnorme EEG-Kurven von den mit Amitriptylin und anderen Psychopharmaka Behandelten zeigten die gleichen EEG-Veränderungen: Unregelmässige (21x) und verlangsamte Grundtätigkeit (15x); bilaterale Funktionsstörungen (7x); rasche β -Tätigkeit (5x); örtliche Störungen rechts (2x) und links (1x) sowie vermehrte Theta-Tätigkeit (8x).

EEG normal	66	45	30	11	14	3	5	5	3
EEG abnorm	11	7	6	3	7	2	2	2	3
Dosis mg	1-499	500-999	1000-1499	1500-1999	2000-2999	3000-3999	4000-4999	5000-7500	mehr als 7500

Tab. 12 Dosisbezug der EEG-Befunde bei Amitriptylin

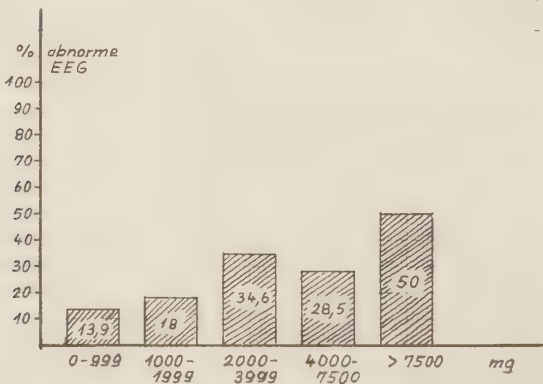


Abb. 3 Prozentuale Darstellung der abnormen EEG in Abhängigkeit von der Amitriptylin-Dosierung

Tabelle 11 und Abbildung 3 lassen ein Ansteigen der abnormen EEG-Befunde mit steigender Dosierung erkennen.

Nebenwirkungen: Bei 38 (10,9%) von 348 mit Amitriptylin behandelten Patienten fielen Nebenwirkungen auf vorwiegend vegetativer Art mit einer relativ gleichmässigen prozentualen Verteilung. (siehe Tabelle 12)

	absolut	%
Harnverhalten	3	12,0
Tachykardie	3	12,0
innere Unruhe	2	8,0
Mundtrockenheit	4	16,0
Hyperhidrosis	2	8,0
Adaptionsstörungen	1	4,0
Blutdruckabfall	2	8,0
Händetremor	2	8,0
Schwindel	1	4,0
Flatulenz	1	4,0
prätibiale Ödeme	1	4,0
Saroten ^R -Intoxikation	1	4,0
Delirantes Syndrom	2	8,0
Gesamtzahl	25	100%

Tab. 13 Nebenwirkungen bei Amitriptylin-Therapie

Limbatriil^R

Limbatriil^R ist ein Kombinationspräparat aus Amitriptylin und Chlordiazepoxid.

Bei 22 von 37 mit Limbatriil^R behandelten Patienten wurden normale EEG-Kurven abgeleitet. Ein Patient hatte Miktionsbeschwerden.

Dibenzepin

Dibenzepin=Noveril^R ist aufgrund seiner klinischen Wirksamkeit zwischen Amitriptylin und Imipramin einzuordnen.

	Zahl der Patienten	Mittleres Alter	Mindest-Alter	Höchst-Alter
Noveril ^R	23	44,8	19	79
Noveril ^R und Kombination	25	49,3	20	75

Tab. 14 Altersverteilung bei Noveril^R-Therapie

EEG Noveril ^R	normal	abnorm	normal	abnorm
Noveril ^R	20	5	80%	20%
Noveril ^R und Kombination	17	13	56,6%	43,4%
	absolut		%	

Tab. 15 Verteilung der EEG-Befunde bei Noveril^R

Zu Tabelle 14 und 15: Unter alleiniger Noveril^R-Therapie waren von 25 EEG 5 (20%) abnorm: 3mal verlangsamte Grundtätigkeit; 1 mal unregelmässige Grundtätigkeit und 1 mal bilaterale Funktionsstörungen. Unter kombinierter Therapie (Noveril^R und andere Psychopharmaka) zeigten 13 (43,4%) von 30 EEG-Kurven Anomalien. Neben den oben genannten EEG-Veränderungen war 2 mal eine vermehrte β -Tätigkeit nachweisbar.

EEG normal	10	6	9	5	2	2	3
EEG abnorm	2	2	3	2	2	2	5
Dosis mg	1-999	1000-1999	2000-2999	3000-4999	5000-7499	7500-9999	10000-20000

Tab. 16 Dosisbezug der EEG-Befunde bei Noveril^R

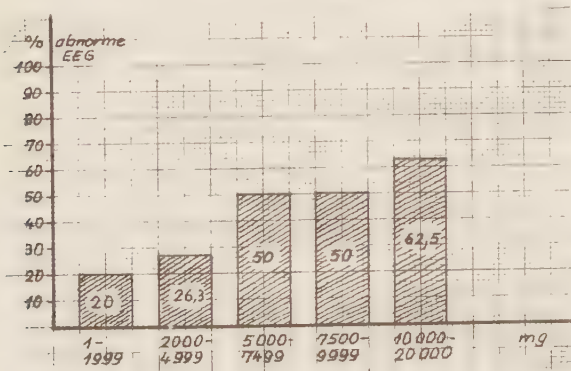


Abb. 4 Prozentuale Darstellung der abnormen EEG in Abhängigkeit von der Noveril^R-Dosis

Aus Tabelle 16 und Abbildung 4 wird wiederum eine Dosis-Wirkungsbeziehung evident.

Nebenwirkungen: Von 104 Patienten, die mit Noveril^R behandelt wurden, zeigten 4 (3,8%) Nebenwirkungen. Darstellung und prozentuale Verteilung siehe Tabelle 17.

	absolut	%
Tachykardie	2	28,5
Innere Unruhe	1	14,3
Tremor	1	14,3
Schwindel	1	14,3
Stenokardie	1	14,3
Delirantes Syndrom	1	14,3
Gesamtzahl	7	100%

Tab. 17 Nebenwirkungen bei Noveril^R

Doxepin

Aponal^R und Sinquan^R sind Doxepinpräparate.

Doxepin hat depressionslösende und dämpfende Wirkung (Amitriptylin-Typ)

Unter 21 EEG-Ableitungen war keine abnorm; bei 49 mit Doxepin behandelten Patienten fielen keine Nebenwirkungen auf.

Noxiptilin

Agedal^R=Noxiptilin

Bei 3 Patienten wurde je eine EEG-Ableitung angefertigt ohne abnormen Befund. Von 6 mit Agedal^R therapierten Patienten hatte ein Patient ein delirantes Syndrom. (Wegen der geringen Patientenzahl in der Statistik nicht zu verwerten).

Nortriptylin

Nortrilen^R=Nortriptylin

Eine unauffällige EEG-Kurve lag vor. 2 Patienten mit Nortriptylinbehandlung wiesen keine Nebenwirkungen auf.

TETRAZYKLISCHE ANTIDEPRESSIVA

Maprotilin

Ludiomil^R=Maprotilin ist ein tetrazyklisches Antidepressivum mit tranquilisierendem Effekt.

	Zahl der Patienten	Mittleres Alter	Mindest-Alter	Höchst-Alter
Ludiomil ^R	15	44	23	75
Ludiomil ^R und Kombination	9	53,6	30	71

Tab. 18 Altersverteilung bei Ludiomil^R-Therapie

EEG Ludiomil ^R	normal	abnorm	normal	abnorm
Ludiomil ^R	13	2	86,6%	13,4%
Ludiomil ^R und Kombination	8	1	88,9%	11,1%
	absolut		%	

Tab. 19 Verteilung der EEG-Befunde bei Ludiomil^R

Zu Tabelle 18 und 19: Von 15 EEG-Kurven nur mit Ludiomil^R Behandelte waren 2 (13,4%) abnorm. EEG-Anomalien: Verlangsamte und unregelmässige Grundtätigkeit (2x); bilaterale Funktionsstörungen (1x) und vermehrte β -Tätigkeit (2x). Unter einer Kombinationstherapie lagen 9 EEG vor. Eines davon war abnorm mit verlangsamter und unregelmässiger Grundtätigkeit und vermehrt unterlagerter Theta-Tätigkeit. Wegen der geringen Zahl abnormer Befunde kann über eine Dosis-Befundrelation keine Aussage gemacht werden. Daher entfällt eine graphische Darstellung.

EEG normal	4	1	3	3	5	3	2
EEG abnorm	0	0	2	0	0	0	1
Dosis mg	1-249	250-499	500-749	750-999	1000-1499	1500-2499	mehr als 2500

Tab. 20 Dosisbezug der EEG-Befunde bei Ludiomil^R

Nebenwirkungen: Zwei mal (3,6%) wurden bei 55 mit Ludiomil^R behandelten Patienten Nebenwirkungen beobachtet: 1 mal Benommenheit, Mundtrockenheit, Blasenentleerungsstörungen und 1 mal Händetremor.

2. MONOAMINOXYDASEHEMMER

Tranlylcypromin ist ein MAOH. Jatrosom^R ist ein Kombinationspräparat aus Tranlylcypromin und Trifluoperazin, dessen psychomotorisch aktivierende Wirkung noch ausgeprägter ist als bei den Antidepressiva vom "Desimipramin-Typ".

Aus Tabelle 21 und 22 ist zu ersehen, dass bei 10 mit Jatrosom^R behandelten Patienten 3 abnorme EEG-Kurven vorlagen: 1 (12,5%) abnormes EEG unter alleiniger Jatrosom^R-Therapie und 2 (100%) abnorme EEG unter Kombinationsbehandlung.

	Zahl der Patienten	Mittleres Alter	Mindest-Alter	Höchst-Alter
Jatrosom ^R	8	47,5	33	52
Jatrosom ^R und Kombination	2	52	48	56

Tab. 21 Altersverteilung bei Jatrosom^R-Therapie

EEG MAOH	normal	abnorm	normal	abnorm
Jatrosom ^R	7	1	87,5%	12,5%
Jatrosom ^R und Kombination	0	2	0	100%

Tab. 22 Verteilung der EEG-Befunde b. Jatrosom^R

EEG-Merkmale: 1 mal vermehrte β -Tätigkeit, 1 mal bilaterale Funktionsstörungen, 1 mal verlangsamte und unregelmässige Grundtätigkeit. Bei der geringen Zahl der vorliegenden EEG kann über eine Korrelation zwischen Dosis und Zahl der abnormen Befunde keine Aussage gemacht werden.

EEG normal	3	1	1	2	0	0	0
EEG abnorm	0	1	1	0	0	0	1
Dosis mg	1-49	50-99	100- 199	200- 299	300- 399	400- 499	mehr als 500

Tab. 23 Dosisbezug der EEG-Befunde bei Jatrosom^R-Therapie

Nebenwirkungen:

Bei 28 Patienten, die mit MAOH behandelt wurden, wurde ein (3,5%) pharmakogenes Delir beobachtet.

3. LITHIUM

Lithium, ein Alkalimetall, hat eine antimanische Wirkung, die 8-10 Tage nach Behandlungsbeginn einsetzt. Die prophylaktische Wirkung bei rezidivierenden, manischen-depressiven Phasen einer endogenen Depression tritt erst 6 Monate nach Behandlungsbeginn ein.

Lithiumpräparate:

Quilonum^R=Lithium-Acetat

Quilonum retard^R+ Hypnorex= Lithium-Carbonat

Lithium-Duriles^R = Lithium-Sulfat

	Zahl der Patienten	Mittleres Alter	Mindest- Alter	Höchst- Alter
Lithium	12	36,6	18	53
Lithium und Kombination	49	42,5	20	71

Tab. 24 Altersverteilung bei Lithium-Therapie

	EEG Lithium		normal		abnorm	
			normal	abnorm	normal	abnorm
Lithium		6	8		42,9%	57,1%
Lithium und Kombination		31	28		52,5%	47,5%
		absolut			%	

Tab. 25 Verteilung der EEG-Befunde bei Lithiumpräparaten

Aus Tabelle 24 und 25 ist folgendes zu entnehmen: 12 Patienten wurden mit Lithiumpräparaten, 49 Patienten mit einer Kombination von Lithium und anderen Psychopharmaka behandelt. Von 14 EEG-Kurven unter alleiniger Lithium-Therapie waren 8 (57,1%) abnorm; von 59 EEG unter Kombinationsbehandlung waren 28 (47,5%) abnorm.

EEG-Veränderungen: Unregelmässige Grundtätigkeit 21 mal; verlangsamte Grundtätigkeit 20 mal; bilaterale Funktionsstörungen 8 mal; diffuse Funktionsstörungen 5 mal;

vermehrte, rasche β -Tätigkeit 3 mal; örtliche Störungen links 5 mal und rechts 2 mal temporal; S/W-Varianten 1 mal und vermehrt unterlagerte, langsame Theta-Wellen 6 mal.

EEG normal	10	9	7	3	1	3	3	1
EEG abnorm	4	3	3	6	4	7	5	4
Dosis mval/l	1-99	100-199	200-299	300-399	400-499	500-999	1000-2000	mehr als 2000

Tab. 26 Dosisbezug der EEG-Befunde bei Lithium

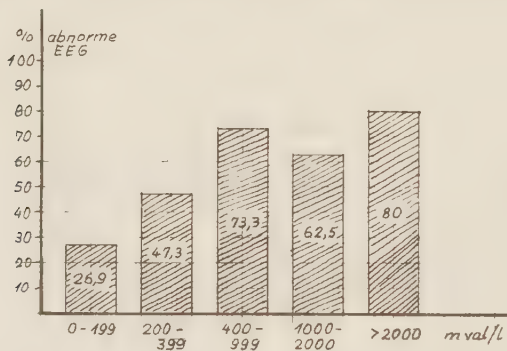


Abb. 5 Prozentuale Darstellung der abnormen EEG in Abhängigkeit von der Lithium-Dosierung

Tabelle 26 und Abbildung 5 veranschaulichen die Zunahme der abnormen EEG-Kurven mit steigender Dosierung.

Nebenwirkungen:

Die Nebenwirkungen lassen sich in initiale und nach längerer Behandlung auftretende Nebenwirkungen unterteilen. Insgesamt 187 Patienten wurden mit Lithiumpräparaten behandelt. Bei 55 (29,4%) Patienten traten Nebenwirkungen auf. Tabelle 27 stellt die von uns erhobenen Nebenwirkungen und deren prozentuale Verteilung dar. An erster Stelle der Häufigkeit rangiert der feinschlägige Tremor mit 35,8%. Danach folgen mit 30,9% gastro-intestinale Beschwerden. Eine euthyreote Struma wurde 6 mal (7,4%) und ein pharmakogenes Delir 1 mal (1,2%) gefunden. Bei einem Kranken kam es zur Ausbildung von extrapyramidalen Hyperkinesen und Rigor bei einem Lithium-Serumspiegel von 0,48 mval/l und gleichzeitiger Saroten^R-Medikation. Der grobschlägige Tremor (3,7%) und die Gleichgewichtsstörungen (6,2%) sind ein Zeichen eines erhöhten Lithium-Serumspiegels. Das einmal beobachtete organische Psychosyndrom wurde als eine Unverträglichkeitsreaktion zwischen Neuroleptikum und Lithium aufgefasst. Der Lithium-Serumspiegel betrug 1,18 mval/l. Die gleichzeitig verabfolgten Neuroleptika waren Neurocil^R und Haloperidol^R.

<u>Initiale Nebenwirkungen</u>	absolut	%
feinschlägiger Fingertremor	29	35,8
Diarrhoen	4	5,0
Erbrechen und Übelkeit	15	18,5
Obstipation	1	1,2
Geschmackstörungen	5	6,2
<u>Späte Nebenwirkungen</u>		
Gewichtszunahme	4	5,0
euthyreote Struma	6	7,4
Gleichgewichtsstörungen	5	6,2
Haarausfall	3	3,7
Miktionsbeschwerden	1	1,2
Hyperhidrosis	2	2,5
Pharmakogenes Delir	1	1,2
Organisches Psychosyndrom	1	1,2
Parkinsonoid, Rigor	1	1,2
Grobschlägiger Tremor	3	3,7
Gesamtzahl	81	100%

Tab. 27 Nebenwirkungen bei Lithiumpräparaten

Tranquillantien

Tranquillantien sind Psychopharmaka ohne Wirkung auf Psychosen. Der sogenannte "Tranquillantien-Effekt" beinhaltet eine angstlösende, beruhigende und affektiv entspannende Wirkung. Daneben ist für die Tranquillantien ein muskelrelaxierender und antikonvulsiver Effekt charakteristisch. Der Wirkungsort dieser Substanzen sind die Interneuronen des Rückenmarks und das limbische System.

wir unterscheiden:

1. Carbaminsäure-Derivate
2. Diphenylmethan-Derivate
3. Benzodiazepin-Derivate
4. Tri- und tetrazyklische Tranquillantien

Die am häufigsten verordneten Tranquillantien sind die Benzodiazepin-Derivate.

3. BENZODIAZEPIN-DERIVATE

Valium^R=Diazepam

	Zahl der Patienten	Mittleres Alter	Mindest- Alter	Höchst- Alter
Valium ^R	49	33,7	16	67
Valium ^R und Kombination	36	42,3	20	73

Tab. 28 Altersverteilung bei Valium^R

EEG Valium ^R	normal	abnorm	normal	abnorm
Valium ^R	47	2	95,9%	4,1%
Valium ^R und Kombination	34	2	94,4%	5,6%
	absolut		%	

Tab. 29 Verteilung der EEG-Befunde bei Valium^R

Zu Tabelle 28 und 29: Von 49 nur mit Valium^R Behandelten hatten 2 (4,1%) Patienten ein abnormes EEG, wobei in einem Fall ein monatelanger Dolviran^R-Abusus vorausgegangen war: Es wurden vermehrte, keine, rasche Tätigkeit, unregelmässige Grundtätigkeit und bilaterale Funktionsstörungen beschrieben. 36 EEG-Kurven von kombiniert behandelten Patienten lagen vor, davon waren 2 (5,6%) abnorm: Neben den oben genannten EEG-anomalien fielen 1 mal vermehrte, unterlagerte, langsame Theta-Wellen auf. Bei den insgesamt 85 vorliegenden EEG wurde 25 mal (29,4%) vermehrte β -Tätigkeit beobachtet.

EEG normal	4	17	10	9	24	5	7	5
EEG abnorm	1	0	0	3	0	0	0	0
Dosis mg	1-24	25-49	50-74	75-99	100-199	200-299	300-499	mehr als 500

Tab. 30 Dosisbezug der EEG-Befunde bei Valium^R

Tabelle 30 lässt aufgrund der geringen Zahl abnormer EEG keine Aussage über eine Dosis-Wirkungsbeziehung zu.

Nebenwirkungen:

Von 92 mit Valium^R behandelten Patienten klagte ein (1,08%) Kranker über Schwindel.

Lorazepam

Tavor^R=Lorazepam

	Zahl der Patienten	Mittleres Alter	Mindest-Alter	Höchst-Alter
Tavor ^R	16	36,9	22	61
Tavor ^R und Kombination	13	43,7	18	57

Tab. 31 Altersverteilung bei Tavor^R-Therapie

EEG Tavor ^R	normal	abnorm	normal	abnorm
Tavor ^R	15	1	93,8%	6,2%
Tavor ^R und Kombination	10	3	76,9%	23,1%

absolut

%

Tab. 32 Verteilung der EEG-Befunde bei Tavor^R

Zu den Tabellen 31 und 32: 16 EEG-Kurven unter alleiniger Tavor^R-Therapie lagen vor, davon zeigte ein (6,2%) EEG Anomalien wie unregelmässige Grundtätigkeit und vermehrt unterlagerten langsamen Wellen. In diesem Fall war eine Clozapinbehandlung vorausgegangen, die diese EEG-Merkmale induziert haben dürfte. 3 (23,1%) von 13 EEG unter kombinierter Behandlung waren abnorm. EEG-Veränderungen: 3 mal unregelmässige Grundtätigkeit; 2 mal bilaterale Funktionsstörungen und 1 mal vermehrte, kleine, rasche Tätigkeit.

Wegen des geringen Anteils abnormer Befunde erübrigt sich eine tabellarische Aufstellung und ein graphischer Überblick.

Nebenwirkungen:

Von den 46 Patienten, die mit Tavor^R behandelt wurden, zeigte keiner eine Nebenwirkung.

Verschiedene Tranquillantien

Weitere 10 Patienten mit EEG-Ableitungen erhielten Tranquillantien, die wegen der geringen Zahl nicht einzeln aufgeführt werden sollen, zumal nur ein abnormes EEG unter Tranxilium^R in Kombination mit Saroten^R beschrieben wurde.

Präparate:

Tranxilium^R=Dikalium-chlorazepat, Meprobamat,
Librium^R=Chlordiazepoxid, Praxiten^R=Oxazepam.

Nebenwirkungen:

Bei 36 mit verschiedenen Tranquillantien therapierten Patienten war keine Nebenwirkung aufgefallen.

Neuroleptika

Die Neuroleptika können in 4 Substanzklassen unterteilt werden:

1. Trizyklische Neuroleptika
2. Butyrophenon-Derivate
3. Rauwolfia-Alkaloide
4. Andere Neuroleptika

Die trizyklischen Neuroleptika werden folgendermassen weiter aufgegliedert:

a) Phenothiazin-Derivate

Phenothiazin-Derivate mit aliphatischer Seitenkette

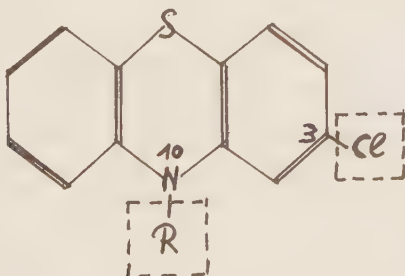
Phenothiazin-Derivate mit Piperidylseitenkette

Phenothiazin-Derivate mit Piperazinylseitenkette

b) Thioxanthenderivate

c) Andere trizyklische Neuroleptika

Die Phenothiazin-Derivate, die grösste Gruppe, enthalten gemeinsam einen Phenothiazin-Kern. Auswechslung des Substituenten in 10 führt zu einer quantitativen Änderung, Modifikation der Seitenkette in 3 zu einer qualitativen.



Die neuroleptische Wirkung dieser Verbindungen ist gekennzeichnet durch eine günstige Beeinflussung affektiver Erregungs- und Spannungszustände sowie

psychotischer Erlebnisproduktionen. Für diesen Wirkungsbereich soll die Affinität zum extrapyramidalen System von besonderer Bedeutung sein (46). Der bevorzugte Angriffspunkt der Neuroleptika ist das Mesencephalon und Diencephalon. Die Wirkung ist inhibierend. Biochemisch betrachtet blockieren die Neuroleptika die neuronale Membran der Rezeptorseite - dies gilt für Noradrenalin- und Dopaminrezeptoren - mit resultierender Steigerung der Dopaminsynthese und "turnover" (8, 44). Clozapin, eine trizyklische Verbindung, bewirkt jedoch in pharmakologischen, relevanten Dosen keine Dopaminrezeptorblockade (BÜRKI). Die Dopaminsynthese wird gesteigert, und es kommt dadurch zu einer Dopaminvermehrung im Striatum, jedoch zu keinem gesteigerten "turnover" (GERLACH, BÜRKI). Clozapin blockiert die Noradrenalin-Rezeptoren mit resultierender Steigerung des Noradrenalinumsatzes.

1. TRIZYKLISCHE NEUROLEPTIKA

Laevomepromazin

Neurocil^R=Laevomepromazin, ein trizyklisches Neuroleptikum mit aliphatischer Seitenkette, wirkt initial dämpfend bei psychomotorischen Erregungszuständen und gleichzeitig antidepressiv.

	Zahl der Patienten	Mittleres Alter	Mindest- Alter	Höchst- Alter
Neurocil ^R	33	39,8	25	71
Neurocil ^R und Kombination	39	37,3	18	69

Tab. 33 Altersverteilung bei Neurocil^R-Therapie

EEG Neurocil ^R	normal	abnorm	normal	abnorm
Neurocil ^R	29	12	70,7%	29,3%
Neurocil ^R und Kombination	31	16	66,0%	34,0%
	absolut		%	

Tabelle 34 Verteilung der EEG-Befunde bei Neurocil^R

Tabelle 33 und 34 zeigen: Von 33 Patienten wurden 41 EEG-Kurven unter alleiniger Neurocil^R-Therapie angefertigt; 12 (29,3%) EEG-Ableitungen waren abnorm. Vorliegende EEG-Veränderungen: Verlangsamte Grundtätigkeit 6 mal; unregelmässige Grundtätigkeit 5 mal; diffuse Funktionsstörungen 2 mal; bilaterale Funktionsstörungen 6 mal; S/W-Varianten 1 mal und vermehrte, kleine, rasche Tätigkeit 1 mal.

Von 47 EEG bei 39 Patienten unter kombinierter Behandlung waren 16 (34%) abnorm. Die evozierten Potentiale waren mit den oben genannten identisch: Verlangsamte und unregelmässige Grundtätigkeit 7 mal; bilaterale Funktionsstörungen 7 mal; diffuse Funktionsstörungen 3 mal; Vermehrte, niedrige, rasche Tätigkeit 3 mal und zusätzlich wurden noch vermehrt unterlagerte, langsame Wellen und örtliche Störungen links temporal (je 1 mal) beobachtet.

EG ormal	15	18	9	8	4	4	0	1	1	0
EG bnorm	0	7	8	7	1	1	0	1	1	2
osis E	1-99	100- 499	500- 999	1000- 1999	2000- 2999	3000- 3999	4000- 4999	5000- 5999	6000- 6999	mehr als 7000

Tab. 35 Dosisbezug der EEG-Befunde bei Neurocil^R

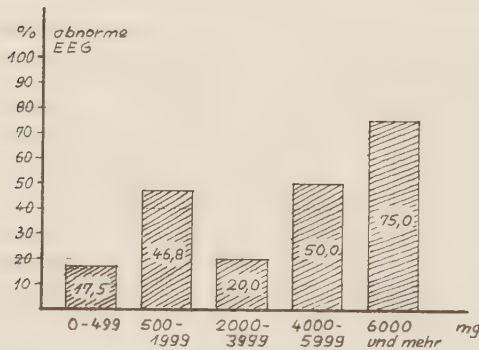


Abb. 6 Prozentuale Darstellung der abnormen EEG in Abhängigkeit von der Neurocil^R-Dosierung

Aus Tabelle 35 und Abbildung 6 ist eine eindeutige Befundzunahme der abnormen Elektroencephalogramme bei steigender Dosierung ersichtlich.

Nebenwirkungen:

Von 98 mit Neurocil^R behandelten Patienten zeigte ein Kranker Nebenwirkungen in Form eines organischen Psychosyndroms. Hierbei wurde, wie bereits erwähnt, eine Unverträglichkeit zwischen Neuroleptikum und Lithium vermutet.

Thioridazin

Melleril-Sandoz^R=Thioridazin ist ein Neuroleptikum mit Piperidylseitenkette. Melleril^R zählt zu den Präparaten mit schwacher neuroleptischer Wirkung. Zusätzlich ist eine antidepressive Komponente vorhanden.

	Zahl der Patienten	Mittleres Alter	Mindest- Alter	Höchst- Alter
Melleril ^R	40	39,7	16	75
Melleril ^R und Kombination	22	43,3	30	64

Tab. 36 Altersverteilung bei Melleril^R-Therapie

Aus Tabelle 36 und 37 geht hervor, dass von 40 Patienten mit je einem EEG unter Melleril^R-Behandlung 6 (15%) abnorme Ableitungen vorlagen. Von 22 EEG-Kurven unter Kombinationsbehandlung zeigten 7 (31,8%) EEG Anomalien.

EEG-Muster: 7 mal unregelmässige und 5 mal verlangsamte Grundtätigkeit; 3 mal bilaterale Funktionsstörungen; 6 mal vermehrte, rasche β -Tätigkeit; 3 mal örtliche Störungen bds.; 1 mal S/W-Varianten und 3 mal vermehrt unterlagerte 5-6/sec.-Wellen.

EEG Melleril^R normal abnorm normal abnorm

Melleril ^R	34	6	85%	15%
Melleril ^R und Kombination	15	7	68,2%	31,8%

absolut

%

Tab. 37 Verteilung der EEG-Befunde bei Melleril^R

EEG normal	16	15	5	6	1	1	5	0	2
EEG abnorm	1	1	3	4	2	0	0	0	1
Dosis mg	1-499	500- 999	1000- 1999	2000- 3999	4000- 6999	7000- 9999	10000- 19999	20000- 30000	mehr als 30000

Tab. 38 Dosisbezug der EEG-Befunde bei Melleril^R

Aus Tabelle 38 und Abbildung 7 ist wiederum ein eindeutiger Anstieg der abnormen EEG mit steigender Dosierung erkennbar.

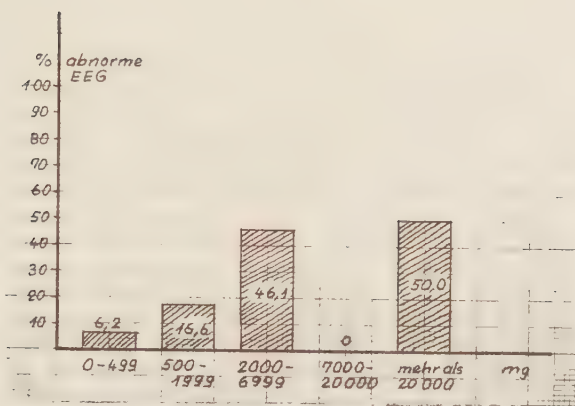


Abb. 7 Prozentuale Darstellung der abnormen EEG in Abhängigkeit von der Melleril^R-Dosierung

Nebenwirkungen:

Bei 8 (7,4%) von 108 mit Melleril^R behandelten Patienten wurden Nebenwirkungen beobachtet. In Tabelle 39 sind die erfassten Nebenwirkungen in ihrer Verteilung prozentual aufgeführt. 2 Patienten zeigten extrapyramidal-motorische Symptome.

	absolut	%
Parkinsonoid	1	12,5
Frühdyskinesien	1	12,5
Potenzstörungen	1	12,5
Schwindel	1	12,5
Artikulationsschwierigkeiten	1	12,5
Gereiztheit	1	12,5
Trockene Zunge	1	12,5
Innere Unruhe	1	12,5
Gesamtzahl	8	100%

Tab. 39 Nebenwirkungen bei Melleril^R

Fluphenazin

Präparate: Dapotum^R, Lyogen^R, Omca^R.

Fluphenazin, ein hochpotentes Neurolepticum, zählt zu den Phenothiazin-Derivaten mit Piperazinylseitenkette.

Fluphenazin-Ester sind Depot-Neuroleptica.

	Zahl der Patienten	Mittleres Alter	Mindest- Alter	Höchst- Alter
Fluphenazin	7	39,1	25	57
Fluphenazin und Kombination	7	41,3	31	59

Tab. 40 Altersverteilung bei Fluphenazin

	EEG			
Fluphenazin	normal	abnorm	normal	abnorm
Fluphenazin	5	2	71,4%	28,6%
Fluphenazin und Kombination	6	1	85,7%	14,3%

Tab. 41 Verteilung der EEG-Befunde bei Fluphenazin

Zu den Tabellen 40 und 41: 7 Patienten wurden mit Fluphenazin und 7 mit Fluphenazin kombiniert mit anderen Psychopharmaka behandelt. Von jedem dieser 14 Patienten war ein EEG abgeleitet worden. In der ersten Behandlungsgruppe fielen 2 (28,6%) abnorme Ableitungen heraus, in der zweiten Behandlungsgruppe erschien ein EEG abnorm (14,3%)

EEG-Merkmale: Unregelmässige Grundtätigkeit 2 mal:
bilaterale Funktionsstörungen 2 mal und örtliche
Störungen bds. 1 mal

EEG normal	1	6	3	0	1
EEG abnorm	0	1	0	1	1
Dosis mg	1-24	25-49	50-99	100- 149	150- 200

Tab. 42 Dosisbezug der EEG-Befunde bei Fluphenazin

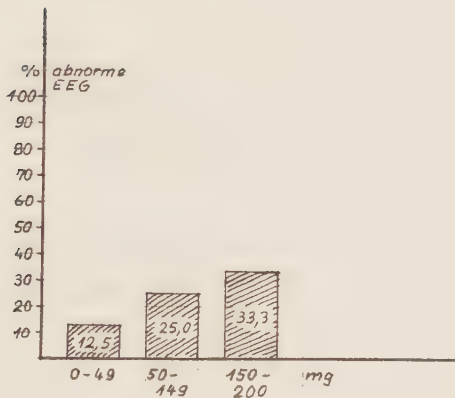


Abb. 8 Prozentuale Darstellung der abnormen EEG in
Abhängigkeit von der Fluphenazin-Dosis

Trotz der geringen Anzahl der vorliegenden EEG-Ableitungen
kann man aus Tabelle 42 und Abbildung 8 eine deut-
liche Korrelation zwischen abnormen Befunden und
Dosisanstieg entnehmen.

Nebenwirkungen:

Bei 67 mit Fluphenazin behandelten Patienten wurden 15 mal (22,3%) Nebenwirkungen beobachtet. Verteilung der Symptomatik s. Tabelle 43.

Die klinischen Merkmale waren: 10 mal (58,8%) Parkinsonoid, 4 mal (23,5%) Frühdyskinesien und 3 mal Akathisie (17,7%) -insgesamt also nur extrapyramidale Symptome.

Parkinsonoid	10	58,8
Frühdyskinesien	4	23,5%
Akathisie	3	17,7
Gesamtzahl	17	100%

Tab. 43 Nebenwirkungen bei Fluphenazin-Therapie

Perazin

Taxilan^R=Perazin gehört ebenfalls zu den Phenothiazin-Derivaten mit Piperazinyll-Seitenkette und zählt zu den Präparaten mit schwacher neuroleptischer Potenz.

	Zahl der Patienten	Mittleres Alter	Mindest-Alter	Höchst-Alter
Taxilan ^R	51	41,4	20	75
Taxilan ^R und Kombination	60	39,8	17	73

Tab. 44 Altersverteilung bei Taxilan^R-Therapie

EEG Taxilan^R normal abnorm normal abnorm

Taxilan ^R	45	9	83,3%	16,7%
Taxilan ^R und Kombination	45	28	61,6%	38,4%
	absolut		%	

Tab. 45 Verteilung der EEG-Befunde bei Taxilan^R

Die Tabellen 44 und 45 verdeutlichen, dass von 51 Patienten 54 EEG-Ableitungen unter Taxilan^R-Therapie vorlagen und 9 (16,7%) abnorme Kurven gefunden wurden. Unter kombinierter Behandlung waren von 73 EEG, die bei 60 Patienten abgeleitet wurden, 28 (38,4%) abnorm.

EEG-Merkmale: Unregelmässige Grundtätigkeit 7 mal (in Komb. 16 mal); verlangsamte Grundtätigkeit 4 mal (in Komb. 16 mal); bilaterale Funktionsstörungen 1 mal (in Kombination 10 mal); diffuse Funktionsstörungen 1 mal (in Komb. 2 mal); vermehrte, rasche β -Tätigkeit 3 mal (in Komb. 5 mal); örtliche Störungen links temporal 1 mal (in Komb. je 2 mal bds.).

EEG normal	23	18	21	14	3	2	6	3
EEG abnorm	5	5	3	7	1	6	5	5
Dosis mg	1-499	500- 999	1000- 2444	2500- 4999	5000- 7444	7500 - 9999	10000- 20000	mehr als 20000

Tab. 46 Dosisbezug der EEG-Befunde bei Taxilan^R

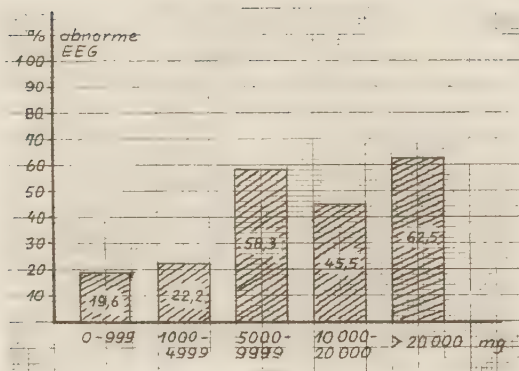


Abb. 9 Prozentuale Darstellung der abnormen EEG in Abhängigkeit von der Taxilan^R-Dosis

Durch Tabelle 46 und Abbildung 9 fällt ebenfalls eine Korrelation zwischen der Zahl abnormer EEG und Dosisanstieg auf.

Nebenwirkungen:

210 Patienten wurden mit Taxilan^R behandelt. Bei 15 von ihnen wurden Nebenwirkungen beschrieben (7,1%), deren prozentuale Verteilung in Tabelle 47 zur Darstellung kommt: Insgesamt 9 Patienten mit extrapyramidalmotorischer Symptomatik, davon 5 mal ein Parkinsonoid (31,2%), 2 mal eine Akathisie (12,5%) und 2 mal Frühdyskinesien (12,5%) in Form von perioralen Hyperkinesen. Die Zahl der Patienten mit einem Pharmakogenem Delir lag mit 3 (18,7%) relativ hoch. Weitere Nebenwirkungen waren Miktionsstörungen 1 mal (6,3%), Potenzstörungen 1 mal (6,3%) und 2 mal Schwindel (12,5%).

	absolut	%
Parkinsonoid	5	31,2
Akathisie	2	12,5
Frühdyskinesien	2	12,5
pharmakogenes Delir	3	18,7
Miktionsstörungen	1	6,3
Potenzstörungen	1	6,3
Schwindel	2	12,5
Gesamtzahl	16	100%

Tab. 47 Nebenwirkungen bei Taxilan^RClozapin

Leponex^R=Clozapin, ein tricyclisches Neuroleptikum mit starker neuroleptischer Potenz, hat gute initial dämpfende und antipsychotische Eigenschaften. Seine anticholinergische Wirksamkeit ist stark ausgeprägt.

	Zahl der Patienten	Mittleres Alter	Mindest-Alter	Höchst-Alter
Leponex ^R	147	35,4	16	65
Leponex ^R und Kombination	79	37,6	19	73

Tab. 48 Altersverteilung bei Clozapin

EEG Leponex ^R	normal	abnorm	normal	abnorm
Leponex ^R	108	62	63,5%	36,5%
Leponex ^R und Kombination	146	117	55,5%	44,5%
	absolut		%	

Tab. 49 Verteilung der EEG-Befunde bei Leponex^R-Medikation

Zu den Tabellen 48 und 49: Von 226 Patienten mit Leponex^R-Medikation wurden insgesamt 433 EEG abgeleitet. 108 normale und 62 (36,5%) abnorme Kurven unter alleiniger Clozapin-Therapie sowie 146 normale und 117 abnorme Kurven (44,5%) unter Kombinationsbehandlung wurden gezählt.

EEG-Merkmale:	Leponex ^R	Leponex ^R in Kombination
Unregelmässige Grundtätigkeit	37 mal	42 mal
verlangsamte Grundtätigkeit	32 mal	28 mal
bilaterale Funktionsstörungen	25 mal	12 mal
diffuse Funktionsstörungen	4 mal	6 mal
vermehrte β -Tätigkeit	5 mal	6 mal
örtliche Störungen l. temporal	3 mal	2 mal
örtliche Störungen r. temporal	3 mal	2 mal
S/W-Varianten	5 mal	2 mal
vermehrt unterlagerte Theta-Wellen	23 mal	17 mal
bilaterale Paroxysmen	2 mal	

Die unregelmässige und verlangsamte Grundtätigkeit, die vermehrt unterlagerten 5-6sec.-Wellen sowie bilaterale Funktionsstörungen überwiegen bei den beschriebenen EEG-Veränderungen. Insgesamt 7 mal wurden S/W-Varianten erfasst.

EEG normal	72	38	13	10	7	2	4	0	0
EEG abnorm	18	21	17	15	14	4	16	11	1
Dosis mg	1-499	500- 999	1000- 1999	2000- 2999	3000- 3999	4000- 4999	5000- 9999	10000- 20000	mehr als 20000

Tab. 50 Dosisbezug der EEG-Befunde bei Leponex^R

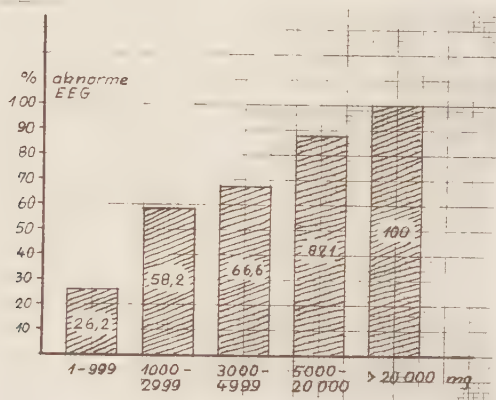


Abb. 10 Prozentuale Darstellung der abnormen EEG in Abhängigkeit von der Leponex^R-Dosis

Aus Tabelle 50 und Abbildung 10 wird ersichtlich, dass die Manifestationshäufigkeit von EEG-Anomalien mit einem Dosisanstieg korreliert ist.

Nebenwirkungen: In den Jahren 1973 und 1974 wurden 403 Patienten mit Leponex^R behandelt. Bei 120 Kranken wurden Nebenwirkungen beschrieben (29,8%). Tabelle 51 gibt die Verteilung der bemerkten Nebenwirkungen wieder. Die vermehrte Müdigkeit zu Behandlungsbeginn ist mit 27,9% die häufigste. An 2. Stelle rangiert eine Beschleunigung

	absolut	%
Pharmakogenes Delir	23	13,9
Temperaturerhöhung	19	11,5
Ver mehrt initiale Müdigkeit	46	27,9
Schwindel	12	7,3
Blutdruckabfall	3	1,8
Hypersalivation	9	5,5
Hyperhidrosis	5	3,0
Appetitzunahme	2	1,2
Tachykardie	4	2,5
Allergisches Exanthem	2	1,2
Akathisie	1	0,6
Artikulationsstörungen	2	1,2
Mundtrockenheit	1	0,6
Plötzlich einschliessende Bewe- gungen der o. und u. Extremitäten	1	0,6
Generalisierter grand-mal-Anfall (F. 1094/74) o	1	0,6
BSG-Beschleunigung	34	20,6

Gesamtzahl 165 100%

Tab. 51 Nebenwirkungen bei Leponex^R

der BSG (Blutkörpern senkungsgeschwindigkeit). Auffallend oft 23 mal (13,9%) wurde ein pharma- kogenes Delir beschrieben. Auch ein epileptischer Anfall wurde 1 mal (0,6%) medikamentös induziert. Von den extrapyramidalen Nebenwirkungen handelte es sich 1 mal um eine Akathisie. Bei einem Patienten waren plötzlich einschliessende Bewegungen der oberen und unteren Extremitäten beobachtet worden,

die wohl auch dem extrapyramidal-motorischen System zugeordnet werden mussten. 19 mal wurde eine Temperaturerhöhung (11,5%) registriert. Die am häufigsten geklagten Symptome waren mit 21,8% (36 mal) vegetativen Ursprungs.

2. BUTYROPHENON-DERIVATE

Der wichtigste Vertreter der Butyrophenon-Derivate ist das Haloperidol^R-Janssen mit sehr guten antipsychotischen Eigenschaften.

	Zahl der Patienten	Mittleres Alter	Mindest-Alter	Höchst-Alter
Haloperidol	122	43,3	17	78
Haloperidol und Kombination	91	37,7	18	71

Tab. 52 Altersverteilung der Patienten mit Haloperidol-Therapie

EEG	normal		abnorm	
Haloperidol	normal	abnorm	normal	abnorm
Haloperidol	102	24	81%	19 %
Haloperidol und Kombination	54	43	55,7%	44,3%
	absolut		%	

Tab. 53 Dosisbezug der EEG-Befunde bei Haloperidol

Die Tabellen 52 und 53 zeigen, dass von 122 mit Haloperidol behandelten Patienten 102 (81%) normale und

24 (19%) abnorme EEG angefertigt worden waren. Unter Kombinationstherapie lagen von 91 Patienten 54 (59,3%) normale und 43 (44,3%) abnorme EEG-Ableitungen vor

EEG-Anomalien:	Haloperidol	Kombination
Unregelmässige Grundtätigkeit	13 mal	23 mal
Verlangsamte Grundtätigkeit	12 mal	23 mal
Bilaterale Funktionsstörungen	6 mal	15 mal
diffuse Funktionsstörungen	1 mal	2 mal
Vermehrte β -Tätigkeit	2 mal	4 mal
Örtliche Störungen l. temporal	3 mal	3 mal
Örtliche Störungen r. temporal	2 mal	1 mal
Vermehrt unterlagerte Theta-Wellen	4 mal	1 mal

EEG normal	96	22	12	8	11	5	2	0	0	0
EEG abnorm	23	17	9	8	5	4	2	0	1	2
Dosis	1-49	50-99	100-149	150-199	200-299	300-399	400-499	500-599	600-699	mehr als 700 mg

Tab. 54 Dosisbezug der EEG-Befunde bei Haloperidol

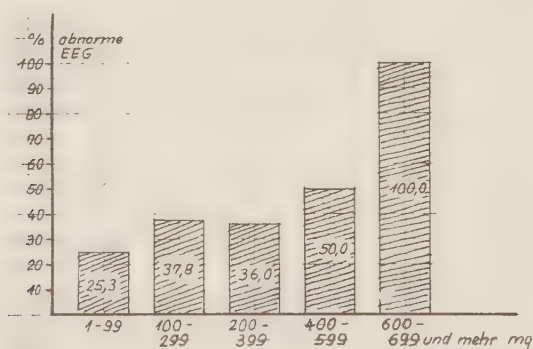


Abb. 11 Prozentuale Darstellung der abnormen EEG in Abhängigkeit von der Haloperidol-Dosis

Aus Tabelle 54 und Abbildung 11 wird eine eindeutige Korrelation zwischen Anstieg der abnormen EEG und Dosisanstieg ersichtlich.

Nebenwirkungen: Insgesamt 367 Patienten wurden mit Haloperidol behandelt. Bei 86 (23,4%) wurden Nebenwirkungen festgestellt, deren prozentuale Verteilung in Tabelle 55 wiedergegeben wird.

An erster Stelle standen mit 94,9% die extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen; es wurde nur eine Spätdyskinesie beobachtet. 1 mal wurde ein pharmakogenes Delir beschrieben. Der Anteil der vegetativen Nebenwirkungen war mit 4,1% gering.

	absolut	%
Parkinsonoid	42	44,3
Dyskinesien *	27	28,4
Akathisie	14	14,8
Tremor	7	7,4
Hypersalivation	2	2,1
Hyperhidrosis	1	1,0
Harnverhalten	1	1,0
pharmakogenes Delir	1	1,0
Gesamtzahl	95	100%

Tab. 55 Nebenwirkungen bei Haloperidol

* 1 Spätdyskinesie

Verschiedene Neuroleptika

Es handelte sich um folgende Medikamente:

Megaphen^R, Orap^R, Triperidol^R, Imap^R, Phasein^R,
Dominal^R, Fluanxol^R, Truxal^R, Decantan^R, Aolept^R
und Atosil^R.

Weitere 50 EEG-Kurven wurden unter dieser Medikation
abgeleitet. Diese Behandlungsgruppen sind sehr
klein, so dass sie tabellarisch nicht erfasst
werden sollen. Von den 50 Kurven zeigten 8 einen
abnormen Befund. Die durchschnittliche Medikation
der Patienten mit abnormen EEG lag deutlich höher
als bei denen mit normalen Kurven.

Nebenwirkungen: Von 28 mit Orap^R=Pimozide behan-
delten Patienten klagten vier über eine Muskel-
steifigkeit, 1 mal wurde ein Parkinsonoid, 1 mal
eine Akathisie und 1 mal eine Spätdyskinesie
beobachtet. 8 Patienten wurden mit Triperidol
therapiert; davon zeigte ein Kranker eine Akathisie.

Änderung der EEG-Befunde bei wiederholten Kontrollen
in Abhängigkeit von der Medikation.

Bei 215 Patienten wurde eine oder mehrere EEG-Kontrollen durchgeführt. In Tabelle 56 kommt bei gleichbleibender und wechselnder Medikation die jeweilige Anzahl der EEG-Kontrollen zur Darstellung.

Kontrollen	Gesamtzahl der EEG	gleichbleiben- des Medikament	wechselndes Medikament
1	138	33	105
2	55	17	38
3	13	2	11
4	5	3	2
5	2	0	2
6	1	0	1
7	0		
8	0		
9	0		
10	1	0	1

Tabelle 56 Häufigkeit der EEG-Kontrollen bei gleichbleibender und wechselnder Medikation

Die Tabelle 57 zeigt, dass bei diesen 215 Patienten 94 mal (43,7%) eine Befundänderung registriert wurde. Unter gleichbleibender Medikation wurde bei 55 Patienten 16 mal (29,1%) eine Befundänderung beobachtet. Bei 160 Patienten mit wechselnder Medikation wurde 78 mal (48,8%) eine Änderung der EEG-Kurven festgestellt.

	gleichbleibende Medikation	wechselnde Medikation
> 1 EEG ohne Änderung	39	82
> 1 EEG mit Änderung	16	78

Tab. 57 Häufigkeit der Befundänderung

Anhand von einigen Einzeldarstellungen von Patienten mit Kontroll-EEG's soll das oben Gesagte veranschaulicht werden:

	wobei normal	wobei abnorm	Name
> 1 EEG mit Änderung	Valium ^R + Aclept ^R	Leponex ^R	St., R. ♂
> 1 EEG mit Änderung	1. Tofranil ^R 2. Tofranil ^R Taxilan ⁺ ^R	1. Haloperidol ^R 2. Lithium ^R Duriles ^R 3. Neurocil ^R	Sch., H. ♀ 692/73

	wobei normal	wobei abnorm	Name
1 EEG mit Änderung	Valium ^R + Taxilan ^R	1. Quilonum ^R + Leponex ^R 2. o. g. Medikam. 3. Quilonum ^R Taxilan ^R	F., E. ♀ 1094/74

EEG-Tätigkeit in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

EEG-Tätigkeit	♂ unter 50	♂ über 50	♀ unter 50	♀ über 50
normal ohne B	482	85	215	126
abnorm ohne B	64	20	43	37
normal mit B	56	10	62	51
abnorm mit B	14	4	12	14
	546	105	258	163
	70	14	74	65

Tab. 58 EEG-Tätigkeit in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

In Tabelle 58 wird folgendes dargestellt: Je ein EEG von den 1295 Patienten wurde unter Berücksichtigung des Alters und des Geschlechts auf das Vorhandensein von β -Tätigkeit ausgewertet, wobei ebenfalls normale und abnorme EEG-Befunde differenziert wurden. So entstanden je zwei Gruppen von Frauen und Männern über und unter 50 Jahren. Bei den Männern unter 50 Jahren war in 11,4% und bei denen über 50 Jahren in 11,8% ein β -Rhythmus vorhanden. Der Anteil der β -Tätigkeit lag bei den Frauen unter 50 Jahren mit 22,3% und über 50 Jahren mit 28,5% beträchtlich höher im Vergleich zu den Männern.

Aus Tabelle 59 wird die Häufigkeitsverteilung der vermehrten, niedrigen β -Tätigkeit bei den einzelnen Psychopharmaka ersichtlich, wobei zwischen abnormen und normalen EEG-Ableitungen unterschieden wurde.

In Tabelle 60 wird das prozentuale und absolute Vorliegen von β -Tätigkeit und von S/W-Varianten dargestellt.

Aus diesen beiden Tabellen ist zu ersehen, dass alle in unserer Untersuchung vorkommenden psychotropen Substanzen rasche β -Tätigkeit zu aktivieren vermögen. Das Nichtvorkommen bei Fluphenazin und Jatrosom^R kann wegen der geringen Anzahl vorliegender EEG-Kurven nicht als statistisch signifikant bezeichnet werden. Es lässt sich deshalb nicht ausschliessen, dass auch diese beiden Verbindungen β -Tätigkeit aktivieren können.

An erster Stelle rangieren mit 29,4% und 27,6% die Tranquillantien Valium^R und Tavor^R. Bei den Neuroleptika und Antidepressiva ist die prozentuale Verteilung nahezu ausgeglichen. Eine Ausnahme stellen Clozapin und Lithium dar: Diese beiden Substanzen aktivieren mit 5,8% und 8,2% bedeutend weniger rasche Tätigkeit als die übrigen o. g. Medikamente.

Psychopharmakon	Zahl der EEG	B-Tätigkeit		
		EEG abnorm	EEG normal	Gesamt- zahl
Anafranil ^R	32	1	4	5
Tofranil ^R	51	1	9	10
Amitriptylin	225	6	26	32
Noveril ^R	55	2	8	10
Ludiomil ^R	24	2	2	4
Jatrosom ^R	10	0	0	0
Lithium	73	3	3	6
valium ^R	85	2	23	25
Tavor ^R	29	1	7	8
Neurocil ^R	88	4	11	15
Melleril ^R	62	6	10	16
Fluphenazin	0	0	0	0
Taxilan ^R	127	8	8	16
Leponex ^R	433	11	14	25
Haloperidol	223	6	27	33

absolut

Tab. 59 Häufigkeitsverteilung der B-Tätigkeit bei den einzelnen Psychopharmaka

Psychopharmakon	B-Tätigkeit		S/W-Varianten	
	absolut	%	absolut	%
Anafranil ^R	5	15,6	0	0
Tofranil ^R	10	19,6	0	0
Amitriptylin	32	14,2	0	0
Noveril ^R	10	18,2	0	0
Ludiomil ^R	4	16,6	0	0
Jatrosom ^R	0	0	0	0
Lithium	6	8,2	1	1,4
Valium ^R	25	29,4	0	0
Tavor ^R	8	27,6	0	0
Neurocil ^R	15	17,4	1	1,1
Melleril ^R	16	25,8	1	1,6
Fluphenazin	0	0	0	0
Taxilan ^R	16	12,5	0	0
Leponex ^R	25	5,8	7	1,6
Haloperidol	33	14,7	0	0

Tab. 60 Prozentuale und absolute Häufigkeitsverteilung der B-Tätigkeit und S/W-Varianten bei den einzelnen Psychopharmaka

Bei den Neuroleptika Melleril^R, Neurocil^R und Leponex^R sowie bei dem Antidepressivum Lithium lagen S/W-Varianten vor, deren Vorkommen zwischen 1,1% und 1,6% betrug.

Psychopharmakon	abnorme EEG			Nebenwir- kungen
	Mono- und Komb. Therapie	Monothera- pie	Komb.- Therapie	
Anafranil ^R	21,8	5,6	42,9	7
Tofranil ^R	7,8	6,7	9,5	15,6
Amitriptylin	19,1	9,9	29,8	10,9
Noveril ^R	32,7	20,0	43,4	3,8
Ludiomil ^R	12,5	13,4	11,1	3,6
Jatrosom ^R	30,0	12,5	100,0	3,5
Lithium	49,3	57,1	47,5	29,4
Valium ^R	4,7	4,1	5,6	1,1
Tavor ^R	13,7	6,2	23,1	0
Neurocil ^R	31,8	29,3	34,0	1,0
Melleril ^R	20,9	15,0	31,8	7,4
Fluphenazin	21,4	28,6	14,3	22,3
Taxilan ^R	29,1	16,7	38,4	7,1
Leponex ^R	41,3	36,5	44,5	29,8
Haloperidol	30,0	19,0	44,3	23,4
	%	%	%	%

Tab. 61 Gesamttabelle der angewendeten Psychopharmaka:
Prozentuale Häufigkeitsverteilung der abnormen
EEG-Ableitungen und Nebenwirkungen bei den
einzelnen Psychopharmaka

Tabelle 61 teigt die prozentuale Häufigkeit von
Nebenwirkungen und abnormen EEG-Kurven bei den
einzelnen Psychopharmaka.

V. Diskussion

Bei einer Untersuchung medikamentös provozierter EEG-Veränderungen wäre das Vorliegen eines Ausgangs-EEG d. h. einer Ableitung vor Beginn einer Pharmakotherapie der Idealfall. Die EEG-Veränderungen sind am klarsten zu beobachten, wenn sie sich aus einem unauffälligen EEG entwickeln. HELMCHEN (36) zeigte im klinisch kontrollierten Behandlungsverlauf, dass sich die gleichen EEG-Veränderungen nach Psychopharmaka bei Unvorbehandelten wie bei Vorbehandelten ausbildeten. Die Einbeziehung vorbehandelter Patienten erscheint somit erlaubt, d. h. Patienten, die bereits Psychopharmaka erhalten hatten, zumal psychiatrisch Erkrankte nur selten ohne Vormedikation in der Klinik aufgenommen werden. Um die Entwicklung und das Ausmass medikamentös induzierter EEG-Veränderungen hervorzuheben, wurden in unserer Analyse die EEG-Ableitungen unbehandelter Patienten (272 EEG) denen mit Psychopharmakotherapie (1356 EEG) gegenübergestellt. Von den 272 EEG-Ableitungen waren 4 abnorm (1,5%), von den 1356 waren 290 (21,4%) abnorm. Bei diesem Vergleich musste das Durchschnittsalter berücksichtigt werden. Das Durchschnittsalter der Patienten ohne Medikamente betrug 36 Jahre, das der anderen Gruppe lag mit 43 Jahren um 7 Jahre höher. In diesem kurzen Zeitraum erscheint eine signifikante Zunahme abnormer EEG-Befunde unwahrscheinlich, so dass die von uns erhobenen EEG-Anomalien auf die Psychopharmakotherapie zurückgeführt werden müssen.

Folgende durch trizyklische Antidepressiva induzierten EEG-Veränderungen wurden registriert: Unregelmässige und verlangsamte Grundtätigkeit, diffuse und bilaterale Funktionsstörungen, örtliche Störungen rechts und links temporal, vermehrte β -Tätigkeit frontal und präzentral. Die zwei zuerst genannten Anomalien fielen

am häufigsten auf. Mit dem grössten prozentualen Anteil von 20% abnormer EEG lag von den trizyklischen Antidepressiva die Gruppe der nur mit Noveril^R Behandelten an der Spitze, danach folgten die Amitriptylin- mit 9,9%, die Imipramin- mit 6,7% und die Anafranil^R-Gruppe mit 5,6%. Die abnormen Kurven rangierten auch unter kombinierter Noveril^R-Behandlung mit einer Häufigkeit von 43,4% an erster Stelle. Danach folgten Clomipramin mit 42,9%, Amitriptylin mit 29,8% und Imipramin mit 9,5%.

Das tetrazyklische Antidepressivum Ludiomil^R provozierte in 13,4% abnorme EEG-Veränderungen, in Kombination in 11,1%.

Jatrosom^R bewirkte in 12,5% und in Kombination in 100% EEG-Anomalien, die qualitativ denen der trizyklischen Antidepressiva entsprachen.

Von 14 EEG-Kurven unter alleiniger Lithium-Therapie waren 8 abnorm (57,1%), insgesamt der höchste prozentuale Anteil abnormer EEG. Unter Kombinationsbehandlung waren von 59 Ableitungen 28 abnorm (47,5%). Die EEG-Veränderungen glichen qualitativ den bereits beschriebenen bis auf die einmal registrierten S/W-Varianten. Häufiger als bei den übrigen Antidepressiva fielen vermehrte Theta-Wellen auf sowie lokale Störungen rechts bzw. links. BEST und HELMCHEN (9, 34) beobachteten ein Linksüberwiegen der lokalen Störungen, was auch unsere Befunde bestätigen: 5 mal linksseitig und 2 mal rechtsseitig. Von GOTTSCHALK jedoch konnte eine eindeutige Bevorzugung einer Seite nicht ermittelt werden (30). HELMCHEN hob hervor, dass die EEG-Phänomene unter Lithium-Therapie qualitativ denen unter sonstiger antipsychotischer Therapie gleichen, deren Auftreten er mit 84% angegeben hat (34), bedeutend häufiger als in unserer Analyse. Auch von anderen Autoren wurden die von uns erfassten EEG-Anomalien beschrieben, ein spezifischer Medikamenteneffekt wurde von ihnen nicht beobachtet (66, 43, 58, 61).

Valium^R und Tavor^R provozierten nur 4,1% und 6,2% abnorme EEG-Veränderungen. Bei den insgesamt 85 vorliegenden EEG der mit Valium^R therapierten Patienten wurde in 29,4% eine vermehrte β -Tätigkeit beschrieben. Die vorwiegende Aktivierung rascher Tätigkeit stimmt mit den Literaturangaben überein, in denen eine vermehrte β -Tätigkeit, induziert durch Diazepam und andere Benzodiazepine, angeführt wird (49, 20, 71, 28). Man spricht sogar vom Barbiturateffekt des Diazepams (39). Auch die Neuroleptika und Antidepressiva aktivieren vermehrte β -Tätigkeit, jedoch nicht so häufig wie die Tranquillantien.

Bei den Neuroleptika wurde der höchste Prozentsatz abnormer EEG-Ableitungen unter einer Clozapinmedikation mit 36,5% (nur Clozapin) und 44,5% (Kombinationsbehandlung) festgestellt. Danach folgten Neurocil^R mit 29,3% und 34,0%; Fluphenazin mit 28,6% und 31,8%; Haloperidol mit 19,0% und 44,3%; Taxilan^R mit 16,7% und 38,4% und Melleril^R mit 15% und 31,8% (wobei der zuerst angegebene Wert immer der Verabreichung nur eines Medikaments entspricht). Auch bei den Neuroleptika fiel das Überwiegen aktivierter langsamer Wellen auf, besonders häufig in der Clozapin-Gruppe. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit den Literaturangaben (56, 80, 40). Auffallend war auch das gelegentliche Auftreten von S/W-Varianten unter einer Clozapinmedikation.

Die Manifestationshäufigkeit abnormer EEG-Befunde war in unserer Untersuchung eindeutig mit einem Dosisanstieg korreliert. Nur bei 5 Präparaten war wegen zu geringer Zahl der vorliegenden EEG bzw. abnormer EEG keine eindeutige Aussage über die Dosis-Wirkungsbeziehung möglich (Tofranil^R, Tavor^R, Valium^R, Jatrosom^R und Anafranil^R). Für Perazin z. B. ist in der Literatur eine Korrelation zwischen abnormem EEG-Muster und Perazin-Serum-Konzentration, folglich Dosismenge, beschrieben worden (37). Für Lithium hingegen wurde

eine sichere Beziehung zwischen Dosis und Ausmass der EEG-Phänomene abgelehnt (34, 30). JOHNSON stellte eine gewisse Korrelation zwischen der Höhe des Lithium-Serumspiegels und den Aktivierungen von EEG-Veränderungen fest; unsere Analyse liess an dieser Beziehung keinen Zweifel.

Aufgrund der Wirksamkeit der trizyklischen Antidepressiva stehen die vegetativen Nebenwirkungen im Vordergrund (18, 8, 46). Auch in unserer Untersuchung standen vegetative Begleitsymptome an erster Stelle, zwangen jedoch selten zu einem Behandlungsabbruch, wie das z. B. für Anafranil^R in allen drei Applikationsformen beschrieben wird (64, 62). Neben Austrocknung der Schleimhäute, Hyperhidrosis, Obstipation, Adaptionsstörungen wurden von uns Kreislaufregulationsstörungen, Tachykardien und 1 mal eine Stenokardie festgestellt. Wegen der veränderten Pharmakodynamik im höheren Lebensalter entwickeln sich die zuletzt genannten Nebenwirkungen besonders häufig bei älteren Patienten (76), so dass bei ihnen vor Beginn einer Antidepressiva-Therapie eine EKG-Kontrolle wünschenswert wäre. Auch im weiteren Behandlungsverlauf sollten bei älteren Menschen EKG-Kontrollen durchgeführt werden, da die tri- und auch tetrazyklischen Antidepressiva die Ausbildung von Repolarisationsstörungen, intraventrikulären Erregungsausbreitungsstörungen und AV-Block 1. Grades begünstigen (60, 54). Die trizyklischen Antidepressiva führen nur selten zu extrapyramidalen Symptomen. Werden diese jedoch manifest, dann handelt es sich vorwiegend um Tremor und Dysarthrie (42), wobei der Tremor von anderen Autoren nicht als extrapyramidalmotorisch aufgefasst wird (8, 46). In unserer Untersuchung wurden keine extrapyramidalen Nebenwirkungen registriert. Das Auftreten von deliranten Syndromen konnte 2 mal bei Imipramin und Amitriptylin und je 1 mal bei Dibenzepin und Noxiptilin beobachtet werden. Während einer Anafranil^R-Behandlung kam es

bei einem Patienten zur Ausbildung von brennenden Schmerzen im Mund und im Magen-Darm-Bereich. TYBER beschrieb gastro-intestinale Beschwerden bei fünf Patienten, bei denen es aufgrund einer antidepressiven Therapie bei 3 Patienten zur Ausbildung einer Hiatushernie kam und bei 2 Patienten die Beschwerden bereits vorhandener Hiatushernien aggravierten. Der Autor vermutet, dass trizyklische Antidepressiva einen anticholinergischen Effekt auf den Oesophagus-Sphinkter auszuüben vermögen, dadurch den Sphinktertonus herabsetzen und somit die Ausbildung einer Hiatushernie verursachen bzw. eine bestehende aggravierern können.

Bei nur 2 von 55 mit Ludiomil^R behandelten Patienten (3,6%) wurden Benommenheit, Mundtrockenheit, Blasenentleerungsstörungen sowie Händetremor beobachtet. Die vegetativen Nebenwirkungen sind seltener und schwächer ausgeprägt als bei den trizyklischen Antidepressiva, wohl aufgrund der relativ geringen anticholinergen und adrenalinpotenzierenden Eigenschaften (7,55).

Die Nebenwirkungen der Tranquillantien sind gering. Durch die ihnen eigene euphorisierende Wirkung eignen sie sich als Suchtmittel. Nach Absetzen können Entziehungserscheinungen auftreten wie Erbrechen, Ataxie, Tremor, Muskelzittern, Krampfanfälle und Delir. Tranquillantien vermögen die Wirkung anderer Pharmaka und des Alkohols zu potenzieren. Aufgrund der muskelrelaxierenden Wirkung kann es zu Schweregefühl der Extremitäten, allgemeiner Schwäche und ataktischen Störungen kommen. Weitere Nebenwirkungen: Doppelsehen, Akkomodationsstörungen, Miktionsbeschwerden, Obstipation, Hemmung der Libido und der Potenz sowie allergische Reaktionen. Das Auftreten von Nebenwirkungen ist sehr selten. Dieses entspricht unserem Ergebnis von 1,1% Nebenwirkungen unter einer Valium^R-Therapie. Bei den übrigen Tranquillantien fanden wir keine Nebenwirkungen.

Ebenso wie für die durch Lithium induzierten EEG-Anomalien ist der Prozentsatz für die durch Lithium bedingten Nebenwirkungen mit 29,4% mit am höchsten. Neben den üblichen initialen und späten Nebenwirkungen wurde einmal ein pharmakogenes Delir, einmal ein organisches Psychosyndrom und einmal ein Parkinsonoid und Rigor beobachtet. Das organische Psychosyndrom wurde als Unverträglichkeitsreaktion zwischen Lithium und Neuroleptikum aufgefasst, wobei die verabfolgten Neuroleptika Haloperidol und Neurocil^R waren. In der Literatur wurde besonders auf eine Unverträglichkeit von Haloperidol und Lithium mit resultierendem, organischem Psychosyndrom hingewiesen (50). Nicht alle zentral-nervösen Dekompensationen sind auf einen erhöhten Lithium-Serumspiegel zurückzuführen, sondern mehr von der individuellen Disposition des jeweiligen Patienten (z. B. cerebrale Vorschädigung) abhängig (52, 75). Das bei uns einmal aufgetretene Parkinsonoid wurde bei einem Lithium-Serumspiegel von 0,48 mval/l registriert, allerdings unter gleichzeitiger Verabfolgung von Saroten^R, so dass diese Symptomatik nicht sicher auf Lithium allein zurückgeführt werden kann, zumal die extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen erst unter erhöhten Lithium-Serumspiegeln (mehr als 1,2 mval/l) in Erscheinung treten (48).

Die neuroleptische Wirkung wurde als extrapyramidal geleitetes Antriebssyndrom aufgefasst (46) und die mit dieser Medikamentengruppe einhergehende extrapyramidal-motorische Symptomatik war bereits in die Definition des Begriffs "Neuroleptika" eingegangen (69). Diese Vorstellungen mussten nach Einführung der trizyklischen Verbindung Clozapin revidiert werden. Clozapin hat neben einer initial ausgeprägt dämpfenden eine gute antipsychotische Wirkung ohne wesentliche extrapyramidal-motorische Symptomatik. Die höchst charakteristische Nebenwirkung von Clozapin ist der temperatursteigernde Effekt.

Beim pharmakologischen screening eines Antipsychotikums muss in Zukunft neben den Wirkungen auf die extrapyramidal-motorischen Kerne auch der Effekt auf die zentrale Temperaturregulation als Indikator für eine antipsychotische Wirksamkeit in Betracht gezogen werden (4).

Bei der durch Neuroleptika induzierten extrapyramidalen Symptomatik können vier Syndrome unterschieden werden:

1. Das klassische Parkinsonsyndrom, auch Parkinsonoid genannt
2. Die Frühdyskinesien
3. Die Spätdyskinesien
4. Die Akathisie

1. Das Parkinsonoid ist charakterisiert durch eine hypertonisch-hypokinetische Symptomatik mit Speichelfluss, Tremor, Mangel an Spontanbewegungen, gebeugte Haltung, kleinschrittiger Gang, Maskengesicht, Propulsion und Rigor (Störung der Grobmotorik). Die Hemmung der Feinmotorik im Sinne einer extrapyramidalen Hypokinese (Handschriftprobe) wurde als unbedingte Voraussetzung für eine antipsychotische Wirkung der Neuroleptika angesehen (46). Die extrapyramidale Symptomatik ist auf eine Dopaminverarmung des Corpus Striatum und der Substantia nigra zurückzuführen (BÜRKI). Die prozentualen Angaben in der Literatur bezüglich der Häufigkeit dieser Nebenwirkungen differieren erheblich. Neben einer Abhängigkeit von der neuroleptischen Potenz eines Pharmakons und der Dosismenge wird eine individuelle Disposition wie Alter und Geschlecht mit vermehrtem Auftreten beim weiblichen Geschlecht diskutiert (6, 22, 59, 38, 18, 42, 31, 78, 32, 25). Die das Parkinsonoid kennzeichnende Symptomatik bildet sich nach Verabfolgung anticholinergischer Antiparkinsonmittel, nach Absetzen des Neuroleptikums oder Umsetzen auf ein anderes rasch und vollständig zurück.

2. Die Frühdyskinesien werden zu Beginn der Behandlung meistens in der ersten Woche beobachtet. Typisch für diese hyperkinetisch-dystonen Syndrome ist folgende Symptomatik: Befall der Gesichts-, Hals-, Schlund-, und Zungenmuskulatur verbunden mit Verkrampfungen der Schlundmuskulatur und mit krampfartigem Herausstrecken der Zunge. Auch Blickkrämpfe und torticollisartige Bewegungsabläufe können vorkommen. Das Auftreten dieser Frühdyskinesien ist nicht abhängig von der absoluten Dosis, sondern von der Geschwindigkeit der Dosissteigerung (8). Andere Autoren beschreiben eine positive Korrelation zwischen der mittleren Blutkonzentration und dem Auftreten dieser Nebenwirkung sowie eine Disposition für männliche Patienten jüngerer Jahrgänge (32, 25, 51). Eine Behandlung mit Antiparkinsonmittel ist erfolgreich.

3. Die Spätdyskinesien sind gekennzeichnet durch choreiforme Bewegungsstörungen, die sich vornehmlich im oralen Bereich, jedoch auch an den Extremitäten zeigen. Auffällig ist der stereotype und sich ständig wiederholende Ablauf der Hyperkinesen. Ihnen fehlt das Spielerische der choreatischen Bewegungsstörungen. Es kommt zur Manifestation der Spätdyskinesien nach längerer und hochdosierter Neuroleptikatherapie. Die Hyperkinesen können jahrelang persistieren und sind in den meisten Fällen irreversibel, jedoch wurden auch nach Jahren noch vollständige Rückbildungen beobachtet. Unterschiedliche Meinungen bestehen bezüglich der Disposition: Manche Autoren bestreiten diese (18), andere halten das weibliche Geschlecht, cerebral Vorgeschädigte und mit Antiparkinsonmittel Vorbehandelte für begünstigt (8, 25, 79). Eine therapeutische Beeinflussung der terminalen Dyskinesien ist zur Zeit nicht möglich. Versuche mit Haloperidol und Lithiumsalzen wurden ohne wesentlichen Erfolg durchgeführt (45, 26). Die Ätiologie

ist noch ungeklärt: Manche Autoren nehmen als Ursache für die späten Hyperkinesien eine lokale metabolische Dopaminstörung an (79), andere bringen hypersensitive Prozesse am Rezeptor nach langdauernder Neuroleptikabehandlung in ursächlichen Zusammenhang (21). Angaben über die Häufigkeit liegen zwischen 0,5% und 35% (22, 25, 18). Es gibt auch Autoren, die die irreversiblen Hyperkinesen nicht als sichere, durch Neuroleptika induzierte Nebenwirkungen betrachten (3, 72, 15, 12).

4. Die Akathisie ist charakterisiert durch eine allgemeine Ruhelosigkeit mit der Unfähigkeit des Kranken, ruhig sitzen oder liegen zu können. Eine häufige Begleiterscheinung ist die Schlaflosigkeit. Pathogenetisch soll diese Nebenwirkung auf eine Änderung des Muskeltonus zurückzuführen sein (46) und ist durch Antiparkinsonmittel nur schwer zu beeinflussen, so dass eine Umstellung auf ein anderes Neuroleptikum in den meisten Fällen erforderlich wird. Die Akathisie manifestiert sich im allgemeinen während eines oder im Anschluss an ein Parkinsonoid.

Vegetative Nebenwirkungen der Neuroleptika sind gering ausgeprägt und selten. Pharmakogene Delirien sind beschrieben worden. Als Delirfaktoren werden höheres Alter, Hirnschäden und gleichzeitige Medikation von Antiparkinsonmittel angesehen (10). Früh- und Spätdepressionen kommen vor.

Bei 98 mit Neurocil^R behandelten Patienten war ausser einem organischen Psychosyndrom keine Nebenwirkung festgestellt worden. Darauf wurde bereits als Unverträglichkeitsreaktion zwischen Neuroleptikum und Lithium hingewiesen. Bei 8 (7,4%) von 108 mit Melleril^R Behandelten wurden Nebenwirkungen beobachtet. Nur je ein Patient litt unter einem Parkinsonoid und einer Frühdyskinesie. Die Nebenwirkungen von Thioridazin sind im Vergleich zu anderen Neuroleptika gering (8). Bei 67 mit Fluphenazin behandelten Patienten wurden 15 mal

Nebenwirkungen beobachtet (22,3%): 10 mal ein Parkinsonoid (58,8%); 4 mal Frühdyskinesien (23,5%) und 3 mal Akathisie (17,7%), insgesamt also nur extrapyramidalmotorische Symptome. Mehrere Autoren bestätigen (22, 74, 31): Je stärker die Potenz des Neuroleptikums desto häufiger das Auftreten extrapyramidalen Störungen. Eine Ausnahme bildet allerdings das noch zu besprechende Neuroleptikum Clozapin, das trotz hoher neuroleptischer Potenz fast keine extrapyramidalen Nebenwirkungen hervorruft. Die Nebenwirkungen unter einer Taxilan^R-Therapie betrugen 7,1%; davon standen die extrapyramidalmotorischen Symptome mit 56,2% im Vordergrund. Danach folgten mit 18,7% die pharmakogenen Delirien. Die restlichen Nebenwirkungen waren vegetativer Art.

Der grösste Anteil an Nebenwirkungen war mit 29,8% (120 Patienten) unter einer Clozapin-Therapie zu finden. Nur einmal wurde eine Akathisie festgestellt. In der Literatur wird bestätigt, dass Clozapin trotz hoher neuroleptischer Potenz keine nennenswerten extrapyramidalen Nebenwirkungen hervorruft (4, 5, 6, 24, 53, 63, 27). Von DOEPP et al. wird beschrieben, dass Clozapin zu einer Verstärkung bereits bestehender, perioraler Dyskinesien und zu einer Akathisie führen und das Bild einer choreiformen Spätdyskinesie provozieren kann. Die choreiformen Hyperkinesen gingen nach Absetzen von Clozapin schlagartig zurück (19). Möglicherweise fällt die nur schwer einzuordnende Symptomatik plötzlich einschliessender Bewegungen der oberen und unteren Extremitäten (1 mal beobachtet) in das Bild einer choreiformen Spätdyskinesie. Nur wenige Autoren haben auf die Auslösung epileptischer Anfälle und pharmakogener Delirien hingewiesen (8,5,6); letztere waren von uns 23 mal beobachtet worden, der Anteil war mit 13,9% relativ hoch. Ein epileptischer Anfall wurde einmal durch Clozapin hervorgerufen.

Unter einer Haloperidoltherapie wurden bei 86 (23,4%) von 367 Patienten Nebenwirkungen beobachtet, die mit 94,9% überwiegend extrapyramidalmotorischer Art waren. Dabei wurde nur ein Patient mit Spätdyskinesie registriert. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu einer Untersuchung von MATTHE (51), der feststellte, dass Haloperidol eine stark ausgeprägte Symptomatik im Bereich der permanenten, neurologischen Manifestationen bewirkte.

7 (25%) der 28 mit Orap^R behandelten Patienten zeigten extrapyramidale Nebenwirkungen: 4 mal Muskelsteifigkeit und 3 mal ausgeprägte extrapyramidale Symptome in Form eines Parkinsonoids, einer Spätdyskinesie und Akathisie. Dies steht nicht unbedingt in Übereinstimmung mit Literaturangaben, in denen die geringe Neigung der Pimozide zu extrapyramidalmotorischen Seiteneffekten trotz hoher neuroleptischer Potenz beschrieben wird (29, 70). Für eine sichere Aussage erscheint uns die geringe Patientenzahl von 28 nicht repräsentativ.

Bei 215 Patienten wurden EEG-Kontrollen durchgeführt. In 29,1% registrierten wir bei gleichbleibender Medikation eine EEG-Befundänderung, bei wechselnder Medikation in 48,8%. Bei wechselnder Medikation traten also häufiger Änderungen auf (19,7%). Besonders oft stellten wir EEG-Anomalien nach Umstellung auf Lithium oder Clozapin fest.

Der β -Rhythmus beträgt im Alter von 3 Jahren nur 3%, nimmt jedoch mit zunehmendem Alter an Häufigkeit zu (57), wobei dieser besonders oft bei Frauen vorgefunden wird. Auch in unserer Untersuchung war der Anteil der β -Tätigkeit bei den Frauen unter 50 Jahren mit 22,3% und über 50 Jahren mit 28,5% beträchtlich grösser als bei den Männern. Bei diesen betrug der β -Anteil unter 50 Jahren 11,4% und über 50 Jahren 11,8%.

VI. Zusammenfassung

In den Jahren 1973 und 1974 wurden in der Psychiatrischen Klinik der Universität München 4709 Kranke stationär behandelt. Von 1295 Patienten ohne neurologische Ausfälle, die mit Psychopharmaka behandelt wurden, lagen eine oder mehrere EEG-Ableitungen vor, insgesamt 1356 EEG. Es sollte geprüft werden, ob bei bestimmten Psychopharmaka häufiger EEG-Anomalien auftraten und ob eine Befund-Dosis-Relation bestand. In der Statistik fand auch das jeweilige Alter der Patienten Berücksichtigung. Diesen EEG-Kurven wurden 272 EEG medikamentös nicht behandelte Kranke zum Vergleich gegenübergestellt. Zusätzlich überprüften wir ein EEG von jedem Patienten auf das Vorliegen eines β -Rhythmus unter gleichzeitiger Beachtung von Alter und Geschlecht. Die Krankengeschichten von insgesamt 2465 Patienten wurden auf Nebenwirkungen von bestimmten Psychopharmaka durchgesehen.

Der Anteil der abnormen EEG bei den medikamentös nicht behandelten Patienten lag mit 1,5% niedriger als bei den Patienten mit Psychopharmakotherapie mit 21,4%. Die Lithiumpräparate induzierten mit 57,1% den höchsten Prozentsatz an abnormen EEG. An 2. Stelle lag mit 36,5% Clozapin.

Die Manifestationshäufigkeit von EEG-Anomalien nahm mit steigender Dosis zu.

Wir registrierten das Auftreten von EEG-Anomalien nach Medikamentenwechsel häufiger (48,8%) als bei gleichbleibender Medikation (29,1%).

Ein Zunehmen der β -Tätigkeit im Alter (über 50 Jahre) und ein Überwiegen bei Frauen wurde in unserer Analyse deutlich.

Alle in unserer Untersuchung vorkommenden Psychopharmaka aktivieren rasche Tätigkeit, jedoch in unterschiedlichem Ausmass. An der Spitze stehen die Tranquillantien mit 29,4% und 27,6% (Valium^R und Tavor^R) gefolgt von den Neuroleptika und Antidepressiva (zwischen 12,5% und 19,6%), deren prozentuale Anteile nur geringgradig differieren. Eine Ausnahme bildet Melleril^R mit 25,8%. Clozapin und Lithium hingegen aktivieren bedeutend weniger β -Tätigkeit (5,8% und 8,2%) als die o. g. Substanzen

Das Auftreten von S/W-Varianten wurde unter Clozapin, Lithium, Melleril^R und Neurocil^R registriert, deren Häufigkeit zwischen 1,6% und 1,1% lag.

Die meisten Nebenwirkungen wurden unter einer Clozapinmedikation (29,8%) beobachtet, danach folgte die Lithiumgruppe (29,4%). Leponex^R war das einzige Medikament in unserer Analyse, das einen epileptischen Anfall hervorrief.

Pharmakogene Delirien wurden unter einer Therapie mit Clozapin, Haloperidol, Taxilan^R, Lithium, Jatrosom^R, Noveril^R, Tofranil^R und Amitriptylin beobachtet. Die grösste Anzahl von Delirien wurde mit 5,7% (23 mal) unter einer Clozapinbehandlung erfasst, gefolgt von Jatrosom^R (3,5%), Tofranil^R (2,4%), Taxilan^R (1,4%) und Noveril^R (1,0%). Bei den übrigen Substanzen betrug der Prozentsatz weniger als 1.

VII. LITERATUR

1. AGNOLI, A.: Proceeding of the Symposium: Nooanaleptic and nootropic drugs. 3. Congr. of International College of Psychosomat. Med. Rom 17. September 1975
2. AKPINAR, S., ITIL, T. M., HOLDEN, J. M. C. and HSU, W.: Qualitative and Quantitative EEG Changes of Intramuscular Thiothixene and Trifluoperazine in Chronic Schizophrenia. Dis. nerv. Syst. 33, 40-45 (1972)
3. ALTROCCHI, P.H. and ALTO, P.: Spontaneous Oral-Facial Dyskinesia. Archives of Neurology 26, 506-512 (1972)
4. ANGST, J., BENTE, D., BERNER, P., HEIMANN, H., HELMCHEN, H. und HIPPIUS, H.: Das klinische Wirkungsbild von Clozapin (Untersuchung mit dem AMP-System). Pharmacopsychiat. 4, 201-211 (1971)
5. ANGST, J., JAENICKE, U., PADRUTT, A. und SCHARFETTER, CH.: Ergebnisse eines Doppelblindversuches von HF 1854 (Clozapin) im Vergleich zu Levomepromazin. Pharmacopsychiat. 4, 192-200 (1971)
6. BALASSA, M., DEISENHAMMER, E. und SCHERER, H.: Clozapin, ein nicht kataleptogenes Neuroleptikum, in der Behandlung von Verhaltensstörungen mit Erregungszuständen. Wiener Med. Wochenschrift 6, 90-92 (1971)
7. BENESOVA, O., KASALICKY, B. and METYSOVA, J.: Some pharmacological effects of tetracyclic thymoleptic maprotiline in comparison with tricyclic antidepressants. Activ. nerv. sup. (Praha) 15, 107-108 (1973)
8. BENKERT, O. und HIPPIUS, H.: Psychiatrische Pharmakotherapie. Ein Grundriss für Ärzte und Studenten. Springer-Verlag Berlin. Heidelberg. New York 1974

9. BEST, K. und KASTNER, M.: Die Lithium-Therapie der Zykllothymie. *Pharmacopsychiat.* 232, 237-248 (1974)
10. BOHM, W.: Zwischenfälle vom akuten exogenen Reaktionstyp während der Behandlung mit Psychopharmaka. *Pharmacopsychiatrie* 2, 274-286 (1969)
11. BORENSTEIN, P. and CUJO, P.: Effects of Major Tranquillizers on the Resting EEG. In: *Psychotropic Drugs and the Human EEG.* Vol. 8, pp. 1-24 ed. TURAN M. ITIL, New York (Karger, Basel 1974)
12. BRANDON, S., McCLELLAND, H. A. and PROTHEROE, C.: A Studie of Facial Dyskinesia in a Mental Hospital Population. *Brit. J. Psychiat.* 118, 171-184 (1971)
13. BÜRKI, H. R., RUCH, W., ASPER, H., BAGGIOLINI, M. und STILLE, G.: Pharmakologische und neurochemische Wirkungen von Clozapin: Neue Gesichtspunkte in der medikamentösen Behandlung der Schizophrenie. *Schweiz. med. Wschr.* 103, 1716-1724 (1973)
14. BÜRKI, H. R., EICHENBERGER, E., SAYERS, A.C. and WHITE, T. G.: Clozapine and the Dopamine Hypothesis of Schizophrenia, a critical Appraisal. *Pharmacopsychiat.* 8, 115-121 (1975)
15. CURRAN, J. P.: Tardive Dyskinesia: Side Effect or not? *Am. J. Psychiatrie* 130 (4) 406-410 (1973)
16. DASBERG, H. and ROBINSON, S.: Electroencephalographic Variations Following Anti-Psychotic Drug Treatment. *Dis. nerv. Syst.* 32, 472-478 (1971)
17. DASBERG, H.: EEG as an Outcome Measurement in Treatment with Antipsychotic Psychopharmaka. In: *Psychotropic Drugs and the Human EEG. Modern Probl. Pharmacopsychiat.*, Vol. 8 pp. 301-316, ed. T. M. ITIL, New York, (Karger, Basel 1974)

18. DEGWITZ, R.: Begleit- und Nebenwirkungen sowie Komplikationen bei der Behandlung mit Psycholeptika. In: Klinische Psychopharmakologie. Mod. Probl. Pharmacopsychiat., Vol. 1, pp. 236-248 (Karger Basel/ New York 1968) ed. by F. A. FREYHAN New York, N. PETRILOWITSCH Mainz und P. PICHOT Paris
19. DOEPP, ST. und BUDDEBERG, C.: Extrapyramidale Symptome unter Clozapin. Nervenarzt 46, 589-590 (1975)
20. DON, L., WINFIELD, D. and AIVAZIAN, G.H.: Librium Therapie and electroencephalographic correlates. J. nerv. ment. Dis. 133, 240-256 (1961)
21. DONALD, J., CURRAN, D. O., NAGASWAMI, S. and MOHAN, K. J.: Treatment of Phenothiazine Induced Bulbar Persistent Dyskinesia with Deanol Acetamidobenzoate. Dis. nerv. Syst. 36 (2) 71-73 (1975)
22. ECKMANN, F.: Neuroleptisch bedingte extrapyramidale Störungen. Ein Beitrag zur Anwendung wahrscheinlichkeitsstatistischer Verfahren in der Psychiatrie. S. Karger Basel 1971 pp. 1-67
23. ESTLER, G-J.: Pharmakologie der zerebralen Antihypoxidotika Med. 4, 7 423-425 (1976)
24. FALTUS, F.: Clozapin in the maintenance therapie of schizophrenia. Activ. nerv. sup. (Praha) 16, 205-206 (1974)
25. FREEDMAN, D. X.: Neurological Syndromes associated with antipsychotic drugs. A special Report. Arch. Gen. Psychiatry 28, 463-467 (1973)
26. GERLACH, J., THORSEN, K. and MUNKVAD, I.: Effect of Lithium on Neuroleptic-induced Tardive Dyskinesia compared with Placebo in a Double-Blind Crossover Trial. Pharmacopsychiat. 8, 51-56 (1975)

27. GERLACH, J., KOPPELHUS, P., HELWEG, E. and MONRAD, A.: Clozapine and Haloperidol in a single-blind Crossover trial: Therapeutic and biochemical aspects in the treatment of Schizophrenia. Acta psychiat. scand. 50, 410-424 (1974)
28. GHONEIM, M.M., MEWALDT, S. P. and THATCHER, J. W.: The Effect of Diazepam and Fentanyl on Mental, Psychomotor and Electroencephalographic Functions on their Rate of Recovery. Psychopharmacologia Berl. 44, 61-66 (1975)
29. GLATZEL, J.: Klinisch-statistische Untersuchung des Neuroleptikums Pimozide (Orap^R). Int. Pharmacopsychiat. 6, 60-66 (1971)
30. GOTTSCHALK, H.: EEG-Untersuchungen unter Lithiumbehandlung. Psychiatr. Neurol. Med. Psychol. (Leipzig) 25, 297-300 (1973)
31. GROVES, J. E. and MANDEL, M.R.: The Long-Acting Phenothiazine. Archives of General Psychiatry 32, 893-900 (1975)
32. HADASS, H., HIPPIUS, H., MAURUSCHAT, W., MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B. und ROSENBERG, L.: Multidimensionale pharmakopsychiatrische Untersuchungen mit dem Neuroleptikum Perazin (Taxilan^R). 3. Mitteilung: Perazinkonzentration im Blut und klinisches Wirkungsbild. Pharmacopsychiat. 7, 17-30 (1974)
33. HELMCHEN, H.: Significance of Psychotropic Drug-induced Abnormal EEG. In: Psychotropic Drugs and the Human EEG. Mod. Probl. Pharmacopsychiat. Vol. 8 pp. 317-326 ed. T.M. ITIL, New York (Karger, Basel 1974)
34. HELMCHEN, H. und KANOWSKI, S.: EEG-Veränderungen unter Lithium-Therapie. Nervenarzt 42, 144-148 (1971)

35. HELMCHEN, H., KANOWSKI, S. und ROSENBERG, L.:
Multidimensionale pharmakopsychiatrische
Untersuchungen mit dem Neuroleptikum
Perazin. 4. Mitteilung: Beziehungen
zwischen EEG-Veränderungen, Perazin-
konzentration im Blut und anderen
klinischen Variablen.
Pharmacopsychiat. 7, 31-41 (1974)
36. HELMCHEN, H.: Die elektroencephalographischen
Befunde (EEG). EEG-Merkmale. In:
Bedingungskonstellationen paranoid-
halluzinatorischer Syndrome. Springer-
Verlag Berlin (1968) 43-75
37. HELMCHEN, H. und KANOWSKI, S.: Korrelation zwischen
EEG-Veränderungen und Serumkonzentration
bei Perazintherapie. Dtsch. EEG-Gesell-
schaft München 1972 The EEG-Journal
36, 432-433 (1974)
38. HOFF, H. und HOFFMANN, G.: Das persistierende
extrapyramidale Syndrom bei Neuroleptika-
Therapie. Wien. med. Wschr. 117, 14-17 (1967)
39. HYNEK, K., FABER, J., TOSOVSKY, J. and CERNY, M.:
The effect of combination of methyl-
phenidate and diazepam on the EEG and
its evaluation by means of discriminant
analysis. Activ. nerv. sup (Praha) 16,
257-258 (1974)
40. HYNEK, K., FALTUS, F., ZEMEK, P. and FABER, J.:
Influence of the Treatment with Clozapine
on the EEG of Schizophrenics. Activ.
nerv. sup. (Praha) 15, 98-99 (1973)
41. ITIL, T. M., POLVAN, N. and HSU, W.: Clinical
and EEG Effects of GB-94 A "Tetracyclic"
Antidepressant. (EEG Model in Discovery
of a new Psychotropic Drug).
Curr. Ther. Res. 14, 395-413 (1972)

42. JANZIK, H. H.: Medikamentös bedingte extrapyramidale Symptomatik.
Dtsch. med. Wschr. 100, 555-557 (1975)
43. JOHNSON, G., MACCARIO, M., GERSHORN, S. and KOREIN, J.: The Effects of Lithium on Electroencephalogram, Behaviour and Serum Electrolytes. J. nerv. ment. Dis. 151, 273-289 (1970)
44. KANING, K. und OESTERLE, W.: Der Einfluss von Psychopharmaka auf den Gehirnstoffwechsel. Pharmakopsychiatrie 3, 105-120 (1971)
45. KAZAMATSURI, H., CHIEN, CH-P. and COLE, J. O.: Long-Term Treatment of Tardive Dyskinesia with Haloperidol and Tetrabenazine. Am. J. Psychiatry 130, 479-483 (1973)
46. KÄHLER, H. J.: Störwirkungen von Psychopharmaka und Analgetika. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft M.B.H. Stuttgart (1967)
47. KUGLER, J.: Elektroencephalographie in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1963)
48. LANG, E. und KÖNIG, L.: Lithium-Intoxikation. Activ. nerv. sup. (Praha) 16, 197-198 (1974)
49. MARJERRISON, G.: Effects of Minor Tranquillizer on the EEG. In: Psychotropic Drugs and the Human EEG. ed. T. M. ITIL New York (Karger Basel) Vol. 8 pp. 149-155 (1974)
50. MARHOLD, J., ZIMANOVA, J., LACHMANN, M., KRÁL, J. and VOJTECHOWSKY, M.: To the incompatibility of haloperidol with lithium salts. Activ. nerv. sup. (Praha) 16, 199-200 (1974)
51. MATTKE, D. J., MOMBOUR, W. und GLÖTZNER, F.L.: Erfassung neuroleptisch bedingter extrapyramidaler Syndrome in einem psychopharmakologischen Forschungsprojekt. Pharmacopsychiat. 1, 36-44 (1975)

52. MODESTIN, J.: Zentralnervöse Dekompensation unter Lithium-Therapie. Eine Kasuistik. Nervenarzt 43, 486-488 (1972)
53. MOLCAN, J., NOVOTNY, V. and SCHLUPKOVA, L.: Our experience with clozapine treatment. Act. nerv. sup. (Praha) 16, 200-201 (1974)
54. MÜLLER, V. und BURCHHARDT, D.: Die Wirkung tri- und tetrazyklischer Antidepressiva auf Herz und Kreislauf. Schweiz. med. Wschr. 104 (51) 1911- 1913 (1974)
55. NAHUNEK, K., KAMENICKA, V., RODOVA, A., SVESKA, J. and MISUREK, J.: Clinical experience with maprotyline in endogenous depression. Activ. nerv. sup. (Praha) 15 (2) 108- 110 (1973)
56. NAHUNEK, K., SVESTKA, J., RODOVA, A. and MISUREK, J.: Further clinical and EEG experience with clozapine. Activ. nerv. sup. (Praha) 16 (3) 202-203 (1974)
57. NEUNDÖRFER, B.: Das normale EEG im Erwachsenenalter. In: EEG-Fibel Gustav Fischer Verlag Stuttgart (1975)
58. PLATMAN, S. R. and FIEVE, R. R.: The effect of Lithium Carbonate on the Electroencephalogram of Patients with Affective Disorders. British J. Psychiat. 115, 1185-1188 (1969)
59. PRYCE, I. G. and EDWARDS, H.: Persistent oral dyskinesia in female mental hospital patients. Brit. J. Psychiat. 112, 983-987 (1966)
60. RASENACK, U. und GATTENLÖHNER, W.: Gefahren tri-zyklischer Antidepressiva. Deutsches Ärzteblatt 34, 2347-2350 (1975)
61. REILLY, E., KATHERINE, A. and R. NOYES: Electroencephalographic Responses to Lithium. Int. Pharmacopsychiat. 8, 208-213 (1973)

62. ROBINSON, S., DASBERG, H. and WINNIK, H. Z.:
Clinical and Electroencephalographic
Effects of Anafranil Treatment in
Depression. *Dis. nerv. Syst.* 33,
268-272 (1972)
63. RODOVA, A., SVESKA, J., NAHUNEK, K. and CESKOVA,
E.: A blind comparison of clozapine
and perphenazine in Schizophrenics.
Activ. nerv. sup. (Praha) 15 (2) 94-95
(1973)
64. ROSSNER, M. und FICKER, F.: Die Behandlung der
Depression mit Chlorimipramin. *Psychiat.
Neurol. Med. Psychol. (Leipzig)* 24,
369-383 (1972)
65. ROUBICEK, J., MATEJCEK, M. and MONTAGNE, S.:
EEG changes after psychoactiv drugs
(spectral analytic study). *The EEG
Journal* 34, 719 (1973)
66. SAITO, MASAMI.: Effects of Psychotropic Drugs
on the Human EEG. Based on Analog Frequency
Analysis. In: *Psychotropic Drugs and
the Human EEG. Mod. Probl. Pharmacopsychiat.*, Vol. 8 pp. 117-130, ed. T. M. ITIL New York (Karger Basel)
67. SALETU, B., ITIL, T. M., ARAT, M. and AKPINAR,
S.: Long-Term Clinical and quantitative
EEG Effects of Clopenthixol in Schizo-
phrenics: Clinical-Neurophysiological
Correlates. *Int. Pharmacopsychiat.*
8, 193-207 (1973)
68. SERAFETINIDES, E. A., WILLIS, D. and CLARK, M. L.:
The EEG Effects of Chemically and
Clinically Dissimilar Antipsychotics-
Molindone vs. Chlorpromazine. *Int.
Pharmacopsychiat.* 6, 77-82 (1971)

69. STILLE, G. und HIPPIUS, H.: Kritische Stellungnahme zum Begriff der Neuroleptika.
(Anhand von pharmakologischen und klinischen Befunden mit Clozapin)
Pharmacopsychiat. 4, 182-191 (1971)
70. TABARKA, K., MRNA, B., NADVORNIK, I. and KOMENDA, S.: Clinical Experience with Pimozide in Schizophrenia. *Activ. nerv. sup.* (Praha) 15 (2) 95-96 (1973)
71. TOWLER, M. L., BEALL, B. D. and KING, J. B.: Drug Effects on the Electroencephalographic Pattern, with Specific Consideration of Diazepam. *Sth. med. J.* (Bgham, Ala) 55, 832-838 (1962)
72. TUREK, I. S.: Drug induced Dyskinesia: Reality or Myth? *Dis. nerv. Syst.* 36 (7) 397-399 (1975)
73. TYBER, M. A.: The Relationship between Hiatus Hernia and Tricyclic Antidepressants: A Report of five cases. *Am. J. Psychiatry* 132 (6) 652-653 (1975)
74. VERHAEGEN, J. J.: The Long-Term Use of High Doses of Fluphenazine Enanthate and Fluphenazine Decanoate. *Comprehensive Psychiat.* 16 (4) 357-362 (1975)
75. WAGNER, A. und BACH, O.: Zur Frage eines Kausalnexus von Lithium und zentralnervöser Dekompensation. *Psychiat. Neurol. med. Psychol.* (Leipzig) 25, 615- 623 (1973)
76. WERNER, V.: Pharmakotherapie in der Gerontopsychiatrie. *Geriatrie* 5, (3) 70-76 (1975)
77. WIECK, H. H.: Konservative Therapie der zerebrovaskulären Insuffizienz
Med. 4, 7 (1976) 721-722

78. WOGGON, B., ANGST, J. und MARGOSES, N.:Gegenwärtiger Stand der neuroleptischen Langzeitbehandlung der Schizophrenie. Nervenarzt 46, 611-616 (1975)
79. WÖRZ, R.:Auftreten persistierender später Hyperkinesen durch verschiedene Medikamente. Activ. nerv. sup. (Praha) 15, 2 91-92 (1973)
80. ZAPLETALEK, M., PAZDIRREK, S., HÜBSCH, T. and STRNAD, D.: Clinical experience with clozapine in psychoses. Activ. nerv. sup. (Praha) 16, 3, 203-204 (1974)

Herrn Prof. Dr. Kugler danke ich für die Überlassung
des Themas und seine grosszügige Unterstützung.
Auch Frau Frank sei für die immer freundlichen
Ratschläge und Hilfsbereitschaft gedankt.

LEBENSIAUF

Am 13. 1. 1938 wurde ich als Tochter des Kaufmanns Rudolf Hopp und seiner Ehefrau Anna, geb. Eberhard, in Neutitschein im Sudetenland geboren. Im Herbst 1944 wurde ich in Neutitschein eingeschult. Am Gymnasium für Mädchen in Holzminden erhielt ich 1959 das Reifezeugnis. Im gleichen Jahr begann ich das Studium der Medizin in Göttingen. An der Medizinischen Akademie in Düsseldorf legte ich am 8. Februar 1966 das Staatsexamen ab. Am 1. August 1968 war meine Medizinalassistentenausbildung beendet und nach fünfjähriger Assistenzarztstätigkeit erhielt ich am 1. August 1974 die Anerkennung als Facharzt für innere Medizin. Seit dem 26. April 1966 bin ich mit dem Ingenieur Herbert Zimmermann verheiratet.

